

Oud worden en jong blijven met retinol?

EEN LITERATUURSTUDIE NAAR DE ANTI-AGING EFFECTEN VAN RETINOL



Opleiding	Hogeschool Utrecht FG Huidtherapie Klas H4C
Studenten	Cheryl Mulder: 1582388 Simone Worst: 1584594
Tutor Co-beoordelaar	Sandra Nijland Liesbeth van Dongen

December 2013
UTRECHT



Auteursrechten

© "De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij/zij vrijwaart de Opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de opleiding Huidtherapie slechts vermelden: "na verleende toestemming". Het rapport kan worden openbaar gemaakt via daartoe geëigende kanalen zoals de HBO-kennisbank, bijvoorbeeld voor gebruik bij voortgezette studies."

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksrapport 'Oud worden en jong blijven met retinol'. Het betreft een literatuurstudie naar de anti-aging effecten van retinol en is gemaakt in het kader van de afstudeerfase van de opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool te Utrecht.

Dit onderzoeksrapport is geschreven binnen het eerste semester van het vierde studiejaar voor het onderdeel 'BAKO' (Bijdragen Aan Kennis Ontwikkeling).

Binnen de huidige maatschappij wordt gestreefd naar een jeugdig uiterlijk, er is dan ook grote vraag naar producten die het huidverouderingsproces tegen kunnen gaan. Retinol is een veelvuldig toegepaste werkstof in anti-aging crèmes en het marktaandeel van retinol bevattende crèmes is groot. Echter is de werking van deze retinol bevattende crèmes veelal niet wetenschappelijk bewezen. Onze interesse is gewekt en het verrichten van een literatuurstudie op zijn plaats.

Het schrijven van dit onderzoeksrapport was zeer leerzaam en intensief. Wij hebben gezocht naar evidence-based literatuur, ons grondig verdiept in deze literatuur en vele uren besteed aan het schrijven van dit rapport. Dit heeft geresulteerd in uitgebreide kennis vorming over het onderwerp, de bestaande literatuur en geeft mogelijk aanzet tot vervolgonderzoek.

Wij willen onze begeleidende docenten Sandra Nijland, co-beoordelaar Liesbeth van Dongen en onze medestudenten bedanken voor de ondersteuning en feedback die wij hebben mogen ontvangen. Daarnaast willen wij Anne Bronsveld bedanken voor de inspiratie en de ondersteunende colleges LOEP. In het bijzonder willen wij ons thuisfront bedanken voor hun onvoorwaardelijke steun en vertrouwen in ons.

Cheryl Mulder en Simone Worst
Utrecht, december 2013

Samenvatting

Het marktaandeel van anti-aging producten die retinol bevatten is groot maar er is relatief weinig wetenschappelijke bewijskracht voor de effectiviteit van retinol in anti-aging crèmes. De vraag is of retinol daadwerkelijk kan bijdragen aan de verbetering van huidveroudering.

De doelstelling is het effect van retinol op huidveroudering verduidelijken. De centrale vraagstelling is: *Wat is het effect van retinol in anti-aging crèmes op rimpels/ lijnen, elasticiteit en pigment bij patiënten met huidveroudering, in vergelijking met een placebo (crème)?*

Dit onderzoeksrapport is een beschrijvend literatuuronderzoek. Door middel van een gerichte zoekstrategie is er in diverse databanken als; PubMed, Academic Search Premier, CINAHL en COCHRANE naar evidence-based literatuur van hoog niveau gezocht.

De uitkomsten van dit onderzoek zijn ontstaan door middel van een gestructureerde analyse van de opgedane literatuur. De resultaten zijn opgedaan uit vijf RCT's (Randomised Controlled Trials). Ondanks de klinische heterogeniteit van deze studies gaf retinol in bijna alle gevallen een significante verbetering ($P > 0,05$), in vergelijking met de beginsituatie en veelal ook met de placebo, op de onderzochte parameters van huidveroudering.

Geconcludeerd kan worden dat retinol bevattende anti-aging crèmes na twee weken een verbeterend effect op zowel natuurlijke huidveroudering als photoaging geven op rimpels, fijne lijnen, elasticiteit en pigment. De placebo crèmes geven ook verbeterende resultaten op de huid maar in mindere mate dan de retinol bevattende crèmes. Voor de huidtherapeut betekent dit dat er ingespeeld kan worden op de hulpvraag van patiënten met huidveroudering middels het toepassen van retinol bevattende crèmes.

Sleutelwoorden: retinol, anti-aging, huidveroudering, photoaging.

Abstract

The market share of retinol-containing anti-aging products is excessive but there is relatively little scientific evidence for the effectiveness of retinol-containing anti-aging creams. The question is whether retinol can actually contribute to the improvement of skin aging.

The objective of this research report is to clarify the effect of retinol-containing anti-aging creams on skin aging. The central question is: *What is the effect of retinol-containing anti-aging creams on patients with skin aging on wrinkles/ lines, elasticity and pigment compared to a placebo (cream)?*

This research report is a descriptive literature study. Through a targeted search strategy in various databases as; PubMed, Academic Search Premier, CINAHL and COCHRANE evidence-based literature of a high level was collected.

The results of this study have emerged through a structured analysis of the acquired literature. The results are gathered out of five RCT's (Randomised Controlled Trials). Despite the clinical heterogeneity of these studies retinol gave in almost all cases a significant improvement ($P > 0.05$) as compared to the initial situation and with the placebo on the parameters of skin aging.

It can be concluded that retinol-containing anti-aging creams showed an improving effect after two weeks on natural skin aging and photo aging on lines, wrinkles, elasticity and pigmentation. The placebo creams also showed improvements on skin aging but to a lesser extent than the retinol-containing creams. For the skin therapist this means that the request for help of patients with skin aging can be solved by applying retinol-containing anti-aging creams.

Keywords: retinol, anti-aging, skin aging, photoaging.

Inhoudsopgave

Introductie	6
1. Achtergrond	8
2. Materiaal en Methode	9
2.1 Onderzoekstype en –design.....	9
2.2 Materiaal verzameling	9
2.3 Data analyse	10
3. Resultaten	11
3.1 Omschrijving design studies.....	11
3.2 Resultaten rimpels/ lijnen	12
3.3 Resultaten elasticiteit	13
3.4 Resultaten pigment	14
3.5 Risico's en bijwerkingen	14
Discussie.....	16
Conclusie	18
Aanbevelingen	19
Literatuurlijst.....	20
BIJLAGEN	22
Bijlage 1: Achtergrond informatie	23
Bijlage 2: PICO en Zoekstrategie	25
Bijlage 3: Flow diagram.....	27
Bijlage 4: Levels of evidence.....	28
Bijlage 5: Beoordelingsformulier literatuur: RCT's (EBRO).....	29
Bijlage 6: Datapreparatie	32
Bijlage 7. Schematisch overzicht: Design studies	35
Bijlage 8. Discussie Cheryl Mulder.....	37
Bijlage 9. Discussie Simone Worst.....	40

Introductie

Tussen het 25^e en 30^e levensjaar nemen de functies van de huid af en begint de huid tekenen van veroudering te vertonen (zie hoofdstuk 1 en bijlage 1; 1.1 huidveroudering). De huid wordt slapper, gaat rimpels en plooien vertonen en er kunnen pigmentvlekken ontstaan (Leeuwen, 2013). Binnen de huidige maatschappij ambiëren zowel ouderen als jongeren een jeugdig uiterlijk met een rimpelloze huid (Huang & Miller, 2007), ze willen dolgraag geloven in het sprookje van de eeuwige jeugd (TROS-radar, 2013). Hierdoor is er een grote vraag naar anti-aging producten en behandelingen die het huidverouderingsproces tegen kunnen gaan. Uit een onderzoek van TROS-Radar van maart 2013 is gebleken dat uit een testpanel van 56.713 Nederlanders er 33% een anti-rimpel crème gebruikt. Van de respondenten denkt 26% dat de crème lijntjes minder diep maakt, 34% denkt dat de crème het rimpelproces vertraagt en 61% van de respondenten geeft aan vooral anti-rimpelcrèmes te smeren om vocht in de huid te brengen. Het aanbod van anti-aging producten is groot en de verkoop hiervan is een miljardenindustrie (Huang & Miller, 2007). In Nederland verdient de cosmetica-industrie jaarlijks 342 miljoen euro aan gezichtsverzorging, waaronder anti-rimpelcrèmes (TROS-radar, 2013). Fabrikanten van anti-aging producten adverteren met veelbelovende resultaten waar consumenten graag in geloven maar er is relatief weinig wetenschappelijke bewijskracht hiervoor (Huang & Miller, 2007).

Retinol heeft een geschiedenis als antioxidant in cosmetische producten en is erkend als veilig cosmetisch ingrediënt (Babamiri & Nassab, 2010; Gold et al., 2013; Tucker-Samaras et al., 2009). Topicaal aangebrachte retinol geeft een bevorderend effect op de celdeling van de huid (Gezondheidsplein, n.d.). Retinol dringt door in de huid en wordt door keratinocyten gemetaboliseerd naar retinoïnezuur (Kafi et al., 2009; Tucker-Samaras et al., 2009). Retinoïnezuur is door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd voor het gebruik bij photoaging van de huid. Zowel klinische als in vivo studies tonen aan dat retinoïnezuur diverse parameters van huidveroudering verbeterd zoals rimpels, pigmentvlekken en de elasticiteit van de huid (Tucker-Samaras et al., 2009). Vanwege het feit dat retinol in de huid wordt omgezet naar retinoïnezuur en dat het minder irriterend op de huid werkt, wordt aangenomen dat retinol vergelijkbare effecten op de parameters van huidveroudering geeft (Kafi et al., 2009; Tucker-Samaras et al., 2009). Om deze redenen is retinol geïntroduceerd als potentiële werkstof om cutane huidveranderingen veroorzaakt door huidveroudering tegen te gaan (Tucker-Samaras et al., 2009). Een probleem van retinol is dat het chemisch instabiel is (kan slecht tegen licht en zuurstof) en dat het irriterend kan werken op de huid. Inmiddels zijn er significante ontwikkelingen voor de stabilisatie van retinol en is er de mogelijkheid voor het verrichten van onderzoek naar de klinische effecten van retinol (Tucker-Samaras et al., 2009). Er is geen gouden standaard bekend voor het meten van huidveroudering. Gehanteerde methoden voor het meten van de klinische effecten op de huid zijn die door middel van klinische fotografie en semi-kwantitatieve schalen.

In de praktijk wordt retinol reeds veelvuldig toegepast als werkstof in anti-aging crèmes, het aanbod van anti-aging crèmes met retinol is dan ook groot (Babamiri & Nassab, 2010). Er is veel verwarring over de werking, het gebruik en de resultaten van retinol (Smarts skincare, n.d). Opvallend is dat evidence-based onderzoek naar de effecten van retinol op huidveroudering schaars is (Babamiri & Nassab, 2010; Gold et al., 2013; Kikuchi, Uetake, Umasaka, Tagami, 2009; Tucker-Samaras et al., 2009). De vraag is of de werking van retinol op huidveroudering gebaseerd is op waarheid of fictie; worden consumenten misleid met veelbelovende resultaten of kan retinol daadwerkelijk bijdragen aan de verbetering van huidveroudering. Het effect van retinol dient om deze redenen duidelijk gesteld te worden.

De vraagstelling die binnen deze studie geformuleerd is luidt als volgt:

Wat is het effect van retinol in anti-aging crèmes op rimpels/ lijnen, elasticiteit en pigment bij patiënten met huidveroudering, in vergelijking met een placebo (crème)?

Om antwoord te kunnen geven op deze vraagstelling, zijn de volgende subvragen geformuleerd:

- *Is het percentage aan retinol in een crème van invloed op het anti-aging effect op de huid?*
- *Wat zijn de risico's en bijwerkingen van het gebruik van retinol?*

Door middel van het beantwoorden van bovenstaande vragen binnen deze literatuurstudie trachten wij helderheid te scheppen over het effect van retinol op huidveroudering. Deze studie is theoretisch en praktisch relevant voor de huidtherapeutische setting. Zowel in de cosmetische wereld als in de huid therapeutische praktijk worden anti-aging producten veelvuldig toegepast en verkocht. Zoals eerder omschreven is de vraag naar anti-aging producten groot en zeer actueel. Je krijgt als huidtherapeut te maken met patiënten die huidveroudering tegen willen gaan en deze zullen met (hulp-) vragen hierover bij jou als huidtherapeut terecht komen. Als huidtherapeut dien je op de hoogte te zijn van nieuwe ontwikkelingen en jezelf up-to-date te houden. Dit onderzoeksrapport geeft huidtherapeuten via evidence-based literatuur nieuwe inzichten over anti-aging crèmes met retinol.

Belanghebbenden voor dit onderzoek kunnen zijn; mensen met huidveroudering en mensen die huidveroudering tegen willen gaan. Naast de beroepsgroep van huidtherapeuten kan deze studie interessant zijn voor dermatologen, schoonheidsspecialisten en alle andere cosmetische beroepen. Deze studie kan een bijdrage leveren aan de cosmetica-industrie en alle studies en beroepen met een cosmetisch werkveld.

Definiëring centrale begrippen

Voor de juiste definiëring en leesbaarheid wordt in onderstaand schema de omschrijving van de centrale begrippen gegeven

Tabel 1. Definiëring centrale begrippen

Begrip	Definiëring
Anti-aging	"Tegen-veroudering": het rimpelproces vertragen of plooiën minder diep maken (Henkel, 2005).
Natuurlijke huidveroudering	Metabole veranderingen in de huid die optreden naar mate het tijdsverloop vordert (Bellemère et al, 2009). Ook wel intrinsieke huidveroudering genoemd.
Photoaging	Vroegtijdige huidveroudering als gevolg van langdurige en herhaalde blootstelling aan UV-straling (ultraviolet), waardoor verlies van leeftijd-gerelateerde huidfuncties optreden (Chien & Kang, 2013). Ook wel extrinsieke huidveroudering genoemd.
Placebo	Een stof zonder farmacologische werking die wordt voorgeschreven om het verlangen van de patiënt naar een medicijn/ stof te bevredigen of bij klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van een nog te beoordelen medicijn of stof in het kader van een dubbelblind onderzoek (Jochems & Joosten, 2009).
Retinol	Cosmetisch ingrediënt die onder de retinoïden valt (vitamine A). Het dringt door in de huid en geeft een bevorderend effect op de celdeling (Gezondheidsplein, n.d.). Retinol is veelal hoofdbestanddeel in anti-aging crèmes (IOM, 2001; Everaert, 2010).

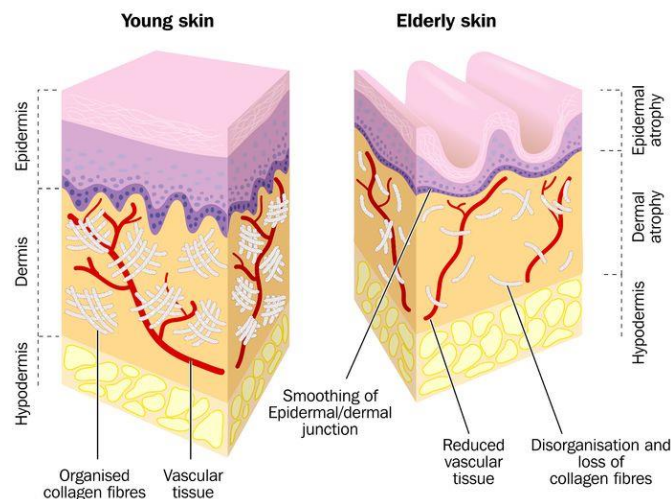
Leeswijzer

In hoofdstuk 1 'Achtergrond' wordt een beknopte beschrijving van de achtergrond informatie gegeven en in bijlage 1 volgt een nadere omschrijving. In hoofdstuk 2 'Materiaal en methode' worden het onderzoekstype en -design, de materiaalverzameling en de data analyse beschreven. Vervolgens worden in hoofdstuk 3 'Resultaten' de uitkomsten van de opgedane literatuur gegeven. Deze resultaten leiden tot een discussie die zowel gezamenlijk als individueel beschreven staan (bijlage 8 en 9). Tot slot volgen de conclusie en aanbevelingen.

1. Achtergrond

Huidveroudering is een progressief proces waarbij het beeld van de huid wordt bepaald door veroudering (intrinsiek) en door invloeden van buitenaf (extrinsiek). Naarmate de huid verouderd nemen de functies van de huid af. Zie figuur 1 voor de bouw van de jonge en oudere huid. Huidveroudering wordt gekenmerkt door droogte, ruwheid, verslapping, rimpels/lijnen, pigmentvlekken en atrofie van de huid (Chung, Hanft & Kang, 2003).

Figuur 1. Bouw van de jonge en oudere huid



(Beauty-review, 2013)

Retinol is een natuurlijke variant van vitamine A, het behoort tot de retinoïde familie en is een precursor van retinoïnezuur (IOM, 2001). Topicaal aangebrachte retinol dringt door in de huid en geeft een bevorderend effect op de celdeling. Retinol wordt veelvuldig toegepast als cosmetisch ingrediënt in anti-aging crèmes (Babamiri & Nassab 2010; Everaert, 2010). Er zijn dan ook vele anti-aging crèmes met diversie percentages aan retinol op de markt. Voor uitgebreide ondersteunende achtergrond informatie betreffende huidveroudering, retinol en anti-aging crèmes met retinol zie bijlage 1.

2. Materiaal en Methode

In dit hoofdstuk worden het onderzoekstype en –design, de materiaalverzameling en de data analyse beschreven.

2.1 Onderzoekstype en –design

Dit onderzoekrapport is een beschrijvend literatuuronderzoek. Er wordt gebruikt gemaakt van zowel kwantitatieve als kwalitatieve wetenschappelijke onderzoeken. Bij een kwantitatief onderzoek verzamelt de onderzoeker cijfermatige gegevens (Verhoeven, 2010). Een kwalitatief onderzoek is niet gebonden aan het verzamelen van cijfermatige gegevens. In tegenstelling tot bij een kwalitatief onderzoek worden geen meetbare gegevens verzameld, geen causale verklaring gezocht (Verhoeven, 2010). Voor het design is gekozen voor studies waarin experimenteel interventieonderzoek wordt verricht; Randomised Controlled Trials (RCT's). Dit onderzoekstype en –design sluiten aan bij de onderzoeksvraag, door middel van evidence-based literatuur kan antwoord gegeven worden op de hoofdvraag. Aan de hand van de PICO-regel (Kuiper, Verhoef, Louw & Cox, 2008) is de onderzoeksvraag geformuleerd (zie bijlage 2: PICO).

2.2 Materiaal verzameling

Databanken

Er is op systematische wijze naar wetenschappelijke artikelen gezocht in de volgende databanken:

- PubMed (Medline)
- Academic Search Premier
- CINAHL
- COCHRANE
- Science Direct
- Sage Premie
- Trip Database
- NARCIS
- HBO Voorsprong
- Google Scholar
- Aanvullend is er gezocht op diverse internetsites en in boeken en richtlijnen.

MeSH termen

Binnen de databanken is er gezocht met MeSH termen. Er is voornamelijk gezocht met Engelstalige zoektermen. De MeSH termen zijn zowel individueel gebruikt als onderling gecombineerd met AND (zie bijlage 2: zoekschema). De volgende termen zijn gehanteerd:

- Retinol
- Aging
- Anti-aging
- Photoaging
- Skin
- Elasticity
- Wrinkles
- Pigment
- Treatment
- Skin Rejuvenation

Limits

Voor de afbakening van de zoekstrategie zijn de volgende limits gehanteerd:

- Volledige tekst (full text)
- Nederlands/ Duits/ Engels
- Mensen (humans)
- Geen e-tekstboeken
- Publicaties niet ouder dan vijf jaar
- Bij onvoldoende resultaten; publicaties niet ouder dan tien jaar.

In- en exclusiecriteria

Om gericht te zoeken is er tijdens de zoekprocedure gebruik gemaakt van de onderstaande in- en exclusiecriteria.

Tabel 2. In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Onderzoeken naar enkel retinol, afkorting ROL en ook wel 'all-trans-retinol' (stabiele vorm) genoemd	Afgeleiden van retinol als; tri-retinol, retinoïnezuur (vitamine A-zuur) tretinoïne en anderen van de retinoïden familie
Retinol toepast op de huid tegen huidveroudering (natuurlijke veroudering en photoaging) en pigment	Retinol toegepast op andere indicaties dan huidveroudering (acne, eczeem)
Gepubliceerd in de afgelopen vijf/ tien jaar	Gepubliceerd langer dan tien jaar geleden
Volledige tekst (full tekst)	Samenvattingen
Artikelen met talen: Nederlands, Duits, Engels	Overige talen dan Nederlands/ Duits/ Engels
Onderzoek verricht op mensen	Onderzoek verricht op dieren
Bruikbaarheid en betrouwbaarheid op basis van relevantie en level of evidence: A t/m D (Centraal Begeleiding Orgaan [CBO], 2007)	Geen relevantie of level of evidence lager dan niveau D (Centraal Begeleiding Orgaan [CBO], 2007)

2.3 Data analyse

Aan de hand van voorgaande stappen is er naar relevante wetenschappelijke artikelen gezocht. Een overzicht van de zoekstrategie is weergegeven in bijlage 2. Er is consequent gezocht naar artikelen met een zo hoog mogelijke validiteit, bij voorkeur naar gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's). De artikelen die naar voren kwamen zijn na toepassing van voorgenoemde zoekcriteria allereerst gescreend op titel en abstract. Indien aangenomen werd dat het artikel bruikbaar was, is er gekeken of deze in volledige tekst verkrijgbaar was. Na het ontdubbelen bleven er zes hoofdartikelen over. Drie van de zes artikelen waren niet in volledige tekst beschikbaar en zijn tegen betaling aangevraagd bij de HU-Bibliotheek Faculteit Gezondheidszorg. Na het grondig bestuderen en analyseren van de artikelen, viel er een artikel af vanwege van de complexe en vage omschrijving van de verrichte studie waardoor het artikel niet optimaal leesbaar en vertaalbaar was. Er bleven vijf artikelen over, voor een grafische weergave van deze gegevensstroom zie bijlage 3: flow diagram. De vijf artikelen zijn beoordeeld aan de hand van de 'CBO handleiding voor werkgroep leden: levels of evidence' (bijlage 4). De methodologische kwaliteit is beoordeeld aan de hand van de scoringslijsten van de 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling' (EBRO). De beoordelingen van de artikelen zijn samengevoegd in een overzichtelijke tabel (zie bijlage 5). De uiteindelijke geïncludeerde artikelen zijn uitgewerkt in een datapreparatie-tabel (zie bijlage 6).

3. Resultaten

In dit hoofdstuk zullen de resultaten van de verrichte literatuurstudie naar de effecten van retinol beschreven worden.

De resultaten van de vijf geïnccludeerde studies zijn heterogeen ten opzichte van elkaar. Er is sprake van klinische heterogeniteit; de proefpersonen en verrichte studies vertonen overeenkomsten maar er zijn ook verschillen wat betreft de opzet, onderzoekspopulatie, interventie (diverse % retinol), uitkomstmaten en/of follow-upduur (Scholten, Assendelft, Kostense & Bouter, 1999). Dit bemoeilijkt het geven van een algemeen resultaat. In onderstaande paragrafen zullen de studies eerst toegelicht worden qua design, vervolgens worden de resultaten per parameter van huidveroudering beschreven en als laatste volgen de risico's en bijwerkingen. Aan de hand van deze onderzoeksresultaten zal geconcludeerd worden of de resultaten in dezelfde richting wijzen en of de hoofdvraag beantwoord kan worden.

3.1 Omschrijving design studies

Om de resultaten overzichtelijk weer te geven en om de onderzoeksresultaten met elkaar te vergelijken is het design van de studies in een tabel weergegeven (zie bijlage 7). Binnen deze paragraaf wordt het design van de studies bondig besproken.

Binnen de pilot studie van Gold et al. (2013) is de werkzaamheid van 1,0% retinol op photoaging onderzocht. Gedurende zes weken bracht groep 1 (N=6) eenmaal per dag een crème met 1,0% retinol aan in het gelaat, groep 2 (N=5) deed dit twaalf weken. In de tweede studie van Gold et al. (2013) is onderzoek verricht naar de werkzaamheid van 0,5% retinol. De proefpersonen (N=30) zijn ingedeeld in twee groepen en brachten gedurende acht weken één maal daags een 0,5% retinol crème (N=22) of de placebo crème (N=8) aan in het gelaat.

In de RCT van Kafi et al. (2007) is onderzocht wat het effect is van 0,4% retinol op natuurlijke huidveroudering. De proefpersonen (N=36) waren in twee groepen verdeeld (N=18) en hebben gedurende vierentwintig weken drie maal daags 0,4% retinol of de placebo aangebracht op de bovenarm.

In de RCT van Bellemère et al. (2009) is onderzocht wat het anti-aging effect is van 0,1% retinol op natuurlijke huidveroudering en photoaging. De proefpersonen (N=48) zijn in twee groepen verdeeld (N=24) en hebben gedurende zesentwintig weken één maal per dag in de ochtend een 0,1% retinol of placebo aangebracht in het gelaat.

Binnen de studie van Tucker-Samaras et al. (2009) werd het resultaat van een gestabiliseerde 0,1% retinol bevattende crème op photoaging onderzocht. Proefpersonen (N=64) brachten de retinol of placebo eenmaal daags in de ochtend aan in het gelaat.

De studie van Kikuchi et al. (2009) met 0,075% retinol werd gedurende zesentwintig weken op proefpersonen (N=54) met photoaging verricht. Een zijde van het gelaat werd met de retinol crème behandeld en de andere zijde met de placebo. De helft van deze groep (N=27) smeerde de eerste twee weken één maal in de twee dagen en vervolgens één maal per dag. De tweede studie verricht door Kikuchi et al. (2009) met 0,04% retinol is gedurende dertien weken uitgevoerd. De eigenschappen van de proefpersonen (N=36) en de methode van onderzoek waren gelijk aan die van de studie met 0,075% retinol.

3.2 Resultaten rimpels en lijnen

De resultaten van de pilotstudie van Gold et al. (2013) met 1,0% retinol zijn enkel uitgedrukt in percentages. Na zes weken was er 80% verbetering op kraaipootjes en rimpels rondom de ogen, 70% verbetering op wangrimpels en 50% verbetering op voorhoofdsrimpels. Na twaalf weken was er 100% verbetering op kraaienpootjes, 90% verbetering op wangrimpels en 70% verbetering op voorhoofdsrimpels en rimpels rondom de ogen. Zie figuur 2 voor de klinische fotografie van het resultaat na acht weken. Binnen de studie van Gold et al. (2013) met 0,5% retinol werd er alleen in week vier een significante verbetering in vergelijking met de beginsituatie waargenomen op rimpels ($P=0,0251$). In week acht werd er geen significante verbetering in vergelijking met de beginsituatie en/of de placebo waargenomen.

Figuur 2. Klinisch effect op de huid na acht weken 1,0% retinol



(Gold et al., 2013)

Binnen de studie van Kikuchi et al. (2009) met 0,75% retinol werden er na zesentwintig weken significante verbeteringen in vergelijking met de placebo waargenomen voor fijne rimpels ($P<0,05$) en diepe rimpels ($P<0,05$). Tevens was er binnen de fotografische evaluatie aan de retinol zijde een significante verbetering ten opzichte van de beginsituatie op de fijne rimpels ($P<0,05$). Uit de studie met 0,4% retinol werd er na dertien weken in vergelijking met de placebo een significante verbetering waargenomen op fijne lijnen ($P<0,05$).

In de studie van Kafi et al. (2007) met 0,4% retinol werd er na vierentwintig weken een significante verbetering in vergelijking met de placebo waargenomen op fijne rimpels ($P<0,001$).

Binnen de studie van Bellemère et al. (2009) met 0,1% retinol werd er na zesendertig weken een significante verbetering in vergelijking met de beginsituatie waargenomen op de rimpels rondom de ogen ($P<0,05$). Ook op fijne lijnen ($P<0,001$) werd er een significante verbetering in vergelijking met de beginsituatie en placebo waargenomen.

In de studie van Tucker-Samaras et al. (2009) met 0,1% retinol werd er in week acht op alle rimpelparameters een significante verbetering in vergelijking met de beginsituatie en de placebo waargenomen ($P<0,005$). Bij de retinol groep werden de volgende verbeteringen waargenomen enkel uitgedrukt in percentages: kraaienpoot rimpels (64%), lijnen (97%) en wang-rimpels (75%). De placebo groep vertoonde 84% verbetering op de fijne kraaienpoot lijntjes, overige rimpelparameters voor de placebo in percentages zijn niet beschreven.

In tabel 3 volgt een schematisch overzicht van de resultaten op rimpels en lijnen. Het overzicht bevat aanvullende getallen over retinol versus placebo in vergelijking met de beginsituatie en het einde van de studie. Voor alle tabellen geldt dat hier enkel de studies zijn beschreven waarvan deze resultaten bekend zijn.

Tabel 3. Schematisch overzicht resultaten rimpels en lijnen

Auteur	Parameter	Toepassing	Beginsituatie	Einde studie	Significantie/ P-waarde
Gold et al. (2013) (0,5% retinol)	Rimpels	Retinol Placebo	Niet beschreven	0,7680 ¹ 0,3125 ¹	NS NS
Kafi et al. (2007)	Fijne rimpels	Retinol Placebo	7.25 ² 7.22 ²	5.61 ² 7.14 ²	P<0,001 Niet bekend
Bellemère et al. (2009)	Rimpels rondom ogen	Retinol Placebo	4,9 ± 1,8 ³ 4,4 ± 2,3 ³	3,6 ± 1,4 ³ 4,4 ± 1,8 ³	P<0,05 ⁵ NS
	Fijne lijnen	Retinol Placebo	4,9 ± 2,3 ³ 4,9 ± 1,9 ³	1,8 ± 1,5 ³ 2,6 ± 1,5 ³	P<0,01 ^{5,6} P<0,001 ⁵
Tucker-Samaras et al. (2009)	Rimpels op wangen	Retinol Placebo	Niet beschreven	-0,9 ⁴ -0,1 ⁴	P<0,05 ^{5,6} NS
	Rimpels rondom ogen	Retinol Placebo	Niet beschreven	-0,6 ⁴ -0,3 ⁴	P<0,05 ^{5,6} P<0,05 ⁵
	Kraaienpoot- lijnen	Retinol Placebo	Niet beschreven	-1,4 ⁴ -1,0 ⁴	P<0,05 ^{5,6} P<0,05 ⁵
	Kraaienpoot- rimpels	Retinol Placebo	Niet beschreven	-0,7 ⁴ -0,1 ⁴	P<0,05 ^{5,6} NS
	Voorhoofd rimpels	Retinol Placebo	Niet beschreven	-0,5 ⁴ 0,0 ⁴	P<0,05 ^{5,6} NS

1= Score a.d.h.v. Friedman's test, 2= Mean score (95% confidence interval) a.d.h.v. Last-Observation-Carried-Forward Methode, 3= Score a.d.h.v. klinische evaluatie uitgevoerd op 12-cm lineaire analoge schaal door deskundige beoordelaar, 4= Score verbetering klinische parameters vanaf beginsituatie op 0-9 dermatologische schaal, 5= Significante verbetering in vergelijking met beginsituatie, 6= Significante verbetering in vergelijking met placebo, NS= Niet significant (exacte getallen niet bekend).

3.3 Resultaten elasticiteit

In de pilotstudie van Gold et al. (2013) met 1,0% retinol werd er na zes weken 60% verbetering en na twaalf weken 80% verbetering waargenomen voor het gebrek aan elasticiteit in de huid.

Binnen de studie van Tucker-Samaras et al. (2009) met 0,1% retinol werd er in week acht een significante verbetering in vergelijking met de beginsituatie en de placebo waargenomen voor de elasticiteit van de huid (P<0,005). Zie tabel 4 voor een aanvullend schematisch overzicht van de resultaten van Tucker-Samaras et al. (2009) met betrekking tot de elasticiteit van de huid.

Tabel 4. Schematisch overzicht resultaten elasticiteit

Auteur	Parameter	Toepassing	Beginsituatie	Einde studie	Significantie/ P-waarde
Tucker-Samaras et al. (2009)	Elasticiteit	Retinol Placebo	Niet beschreven	-0,2 ¹ 0,0 ¹	P<0,05 ^{2,3} NS

1= Score verbetering klinische parameters vanaf beginsituatie op 0-9 dermatologische schaal. 2= Significante verbetering in vergelijking met beginsituatie, 3= Significante verbetering in vergelijking met placebo, NS= Niet significant.

3.4 Resultaten pigment

In de pilotstudie van Gold et al. (2013) met 1,0% retinol werd er na zes weken 50% verbetering en na twaalf weken 80% verbetering van hyperpigmentatie waargenomen. In de studie van Gold et al. (2013) met 0,5% retinol werd er in week acht een significante verbetering in vergelijking met de beginsituatie waargenomen voor hyperpigmentatie (P=0,0096).

Binnen de studie van Bellemère et al. (2009) met 0,1% retinol is er na zesendertig weken een significante verbetering in vergelijking met de beginsituatie waargenomen voor de normalisatie van het pigmentniveau (P<0,001).

In de studie van Tucker-Samaras et al. (2009) met 0,1% retinol werd er in week acht een significante verbetering in vergelijking met de beginsituatie en de placebo waargenomen voor de pigmentatie van de huid (P<0,005). Binnen de retinol groep was er 100% verbetering van pigmentatie tegenover 71% verbetering binnen de placebo groep.

Tot slot werd er in de studie van Kikuchi et al. (2009) met 0,075% retinol na twee weken bij een groot aantal proefpersonen een vermindering van pigmentatie opgemerkt. Gedurende de studie is er enkel in week vier een significante verbetering waargenomen in vergelijking met de placebo voor de vermindering van pigment (P<0,05).

Zie tabel 5 voor een aanvullend schematisch overzicht van de resultaten met betrekking tot de pigmentatie van de huid.

Tabel 5. Schematisch overzicht resultaten pigment

Auteur	Parameter	Toepassing	Beginsituatie	Einde studie	Significantie/ P-waarde
Gold et al. (2013)	Hyperpigmentatie	Retinol Placebo	Niet beschreven	<0,0001 ¹ 0,0625 ¹	P<0,0001 ⁴ NS
Bellemère et al. (2009)	Normalisatie pigmentniveau	Retinol Placebo	4,9 ± 1,5 ³ 4,9 ± 1,7 ³	5,9 ± 2,0 ² 5,6 ± 1,9 ²	P<0,001 ⁴ NS
Tucker et al. (2009)	Onregelmatige pigmentatie	Retinol Placebo	Niet beschreven	-1,7 ³ -0,9 ³	P<0,05 ^{4,5} P<0,05 ⁴

1= Score a.d.h.v. Friedman's test, 2= score a.d.h.v. klinische evaluatie op 12-cm lineaire analoge schaal door deskundige beoordeelaar.

3= Score verbetering klinische parameters vanaf beginsituatie op 0-9 dermatologische schaal. 4= Significante verbetering in vergelijking met beginsituatie,

5= Significante verbetering in vergelijking met placebo, NS= Niet significant.

3.5 Risico's en bijwerkingen

Binnen deze paragraaf worden er per studie de risico's en opgetreden bijwerkingen beschreven van het gebruik van anti-aging crèmes met retinol.

Bellemère et al. (2009) geeft aan dat hoge percentages aan retinol van 0,4% tot 1,6% ongewenste bijwerkingen aan de huid kunnen geven zoals; droogheid, irritatie en jeuk. Binnen de verrichte studie met 0,1% retinol zijn er bij de proefpersonen geen significante bijwerkingen en/of huidirritaties geconstateerd. Door de studie wordt geconcludeerd dat 0,1% retinol een veilige dosis is die goed verdragen wordt door de huid.

Uit de statistieken van Kafi et al. (2007) blijkt dat in week vierentwintig het grootste deel van de proefpersonen huidirritatie had ten gevolge van 0,4% retinol. Deze symptomen bestonden uit; erytheem (N=18), vervelling (N=16), jeuk (N=12), droge huid (N=14) en een branderig en/of stekend gevoel (N=3). Drie proefpersonen waren hierdoor genoodzaakt te stoppen.

Binnen de pilot studie van Gold et al. (2013) met 1,0% retinol is er bij de proefpersonen huidirritatie ontstaan, deze huidirritatie is binnen de studie niet nader omschreven. In de studie met 0,5% retinol was er sprake van de volgende bijwerkingen; branderigheid, roodheid, droogte en jeuk. De meeste symptomen waren verwaarloosbaar, maar in enkele gevallen waren de symptomen mild van aard.

Tucker-Samara's et al. (2009) geeft met betrekking tot de veiligheid van de verrichte studie met 0,1% retinol aan, dat zowel de retinol als de placebo crème goed verdragen werden door de proefpersonen. Enkele proefpersonen vertoonden kleine gebieden van minimale huidirritatie. Er werden geen significante toenames geconstateerd voor; erytheem, schilfering, oedeem, jeuk en/of een branderig gevoel.

Binnen de studie van Kikuchi et al. (2009) met 0,075% retinol (dagelijks toegepast) zijn er drie proefpersonen kort na de start van de studie gestopt vanwege huidirritatie. Aan de retinol behandelde zijde werd een erythemateuze kleur van de huid geconstateerd, deze was niet statistisch significant in vergelijking met de placebo zijde. Tevens werd er aan de retinol zijde iets meer zwelling waargenomen. Na vier weken was er aan de retinol zijde een fijne vervelling van de huid zichtbaar welke na vier weken significant was in vergelijking met de placebo. Echter verdwenen voorgenoemde bijwerkingen later tijdens deze zesentwintig weken durende studie. Bij de tweede studie met 0,04% retinol was er bij de proefpersonen geen enkel geval van huidirritatie in de vorm van erytheem, zwelling of schilfering. De studie geeft aan dat de behandeling goed werd verdragen op alle vlakken en dat geen van de proefpersonen zich terug trok uit de studie.

Discussie

Binnen dit hoofdstuk zal een algemene discussie gegeven worden op de verrichte literatuurstudie. Voor de individuele discussies van de auteurs zie bijlage 8 en 9.

Tijdens de opzet van deze literatuurstudie zijn er binnen de zoekstrategie naar evidence-based literatuur limits ingesteld voor taal (Nederlands, Duits, Engels) en jaartal (>2008). Door het hanteren van de limit voor het jaartal kwam er weinig bruikbare literatuur naar voren, waardoor de limit is verbreed (>2003). Als gevolg van het instellen van limits waren er slechts enkele studies beschikbaar waarvan de meeste tegen betaling zijn aangevraagd. Door limits in te stellen is er wellicht literatuur achterwege gelaten die een belangrijke bijdrage had kunnen leveren aan deze literatuurstudie.

De methodologische kwaliteit van de vijf geïncludeerde studies werden beoordeeld als (ruim) voldoende. Enkel binnen de studies van Gold et al. (2013), Bellemère et al. (2009) en Tucker-Samaras et al. (2009) staat niet expliciet beschreven of de behandelaars en effectbeoordelaars geblindeerd waren. Wanneer er geen blinding van de behandelaars en effectbeoordelaars aanwezig is, is er sprake van informatiebias wat ervoor kan zorgen dat onderzoeksresultaten te gunstig worden geschat.

Bij drie van de vijf studies is er sprake van eventuele belanghebbenden. De studie van Gold et al. (2013) wordt gesponsord door 'Gold Skin Care Centre'. De studies van Tucker-Samaras et al. (2009) en Kikuchi et al. (2009) werden ondersteund door 'Johnson & Johnson Consumer Companies'. Beide organisaties zijn fabrikanten van cosmetica producten waaronder anti-aging crèmes. Tevens waren binnen deze drie studies een aantal onderzoekers persoonlijk betrokken bij de organisaties als zijnde werknemers of consultants. Door dit gegeven kunnen Gold Skin Care Centre en Johnson & Johnson en werknemers belang hebben bij positieve resultaten van de studies waardoor onderzoeksresultaten overschat kunnen zijn. Hierdoor kan de autonomie van de betrokkenen partijen worden betwijfeld. Echter, de studies van Tucker-Samaras et al. (2009) en Kikuchi et al. (2009) zijn in samenwerking met universiteiten verricht (Universiteit Pennsylvania & Tohoku University) wat autonomie suggereert.

Het design van de vijf studies is heterogeen ten opzichte van elkaar. De studies differentiëren in populatie, percentage retinol, frequentie van toepassing, behandelduur, meetmethoden en uitkomstmaten. Deze variabelen beïnvloeden de uitkomsten van de studie, dit zorgt ervoor dat een betrouwbare onderlinge vergelijking van de studies bemoeilijkt wordt.

Een beïnvloedende factor tijdens het uitvoeren van de studies is het gebruik van aanvullende producten. Deze kunnen invloed hebben op de uiteindelijke eindresultaten waardoor een overschatting van het resultaat van retinol kan ontstaan. Zo werden de proefpersonen binnen de studie van Gold et al. (2013) geïnstrueerd om het gelaat twee maal daags te reinigen met 'Cetaphil', in de ochtend een SPF 30 aan te brengen en in de avond een hydraterende crème. De resultaten van deze studie vielen zeer positief uit. De vraag is of deze resultaten te danken zijn aan het percentage aan retinol van 1,0% of aan de combinatie met deze aanvullende producten.

Binnen de studie van Kafi et al. (2007) wordt onderzoek verricht op de natuurlijk verouderde huid. In de studie van Bellemère et al. (2009) wordt onderzoek verricht op zowel de natuurlijk verouderde huid als op photoaging. Alle overige studies zijn verricht op proefpersonen met photoaging. Dit bemoeilijkt het onderling vergelijken van de onderzoeksresultaten. Uit de resultaten blijkt dat retinol op beide vormen van huidveroudering een verbetering geeft maar niet bij welke vorm retinol het meest effectief is.

Tevens zijn binnen alle studies de langetermijneffecten van retinol niet beschreven. De effecten van retinol zijn tot en met zesendertig weken onderzocht door Bellemère et al. (2009). Hoelang het anti-aging resultaat van retinol op de huid aanwezig blijft, of men altijd retinol moet blijven gebruiken om dit resultaat te behouden en hoe de bijwerkingen zich ontaarden zijn onbekend. Dit kan binnen dit onderzoeksrapport niet beschreven worden.

In alle studies is de effectiviteit van retinol onderzocht, in vergelijking met een placebo. De resultaten van de proefpersonen behandeld met retinol waren aanzienlijk hoger maar opmerkelijk was dat er bij de placebo ook significante resultaten ten opzichte van de beginsituatie werden waargenomen. Hieruit blijkt dat er een placebo effect aanwezig is en dat de dragende crème ook een belangrijke rol speelt binnen de verbetering van huidveroudering. Dit kan te danken zijn aan de vocht inbrengende eigenschappen van de placebo crème waardoor oppervlakkige (droogte) lijntjes worden verminderd. Tevens geldt voor de parameter pigment dat het passief lichter worden van de huid seizoenen gebonden is (wintermaanden), dit kan de resultaten op pigment positief beïnvloed hebben.

Vanuit de praktijk is gekeken naar de huidig beschikbare anti-aging crèmes met retinol (zie bijlage 1; tabel 1). Opvallend gegeven is dat er anti-aging crèmes met retinol op de markt zijn waar volgens de fabrikanten 4% tot 10% retinol in is verwerkt. Dit is tien keer hoger dan het hoogste percentage binnen deze literatuurstudie van 1,0%. Tijdens deze literatuurstudie zijn diverse databanken geraadpleegd maar wetenschappelijke artikelen over dergelijke hoge percentages van 4% tot 10% zijn hierbij niet gevonden. Welk effect deze hoge percentages aan retinol op de huid hebben kan dan ook niet worden beantwoord. Daar er uit deze literatuurstudie blijkt dat hogere percentages meer effect bereiken maar ook meer bijwerkingen aan de huid geven, wordt dit ook verwacht voor dergelijke hoge percentages van 4% tot 10% retinol.

Conclusie

De vraagstelling binnen dit onderzoek is:

Wat is het effect van retinol in anti-aging crèmes op rimpels/lijnen, elasticiteit en pigment bij patiënten met huidveroudering, in vergelijking met een placebo (crème)?

Ondanks de klinische heterogeniteit van de studies wijzen de onderzoeksresultaten in grote lijnen in dezelfde richting. Hiermee kan antwoord gegeven worden op de hoofdvraag en er kunnen conclusies getrokken worden uit hetgeen in de literatuur is opgedaan.

Volgens deze literatuurstudie geeft retinol in anti-aging crèmes een verbeterend effect op rimpels/ fijne lijnen, elasticiteit en pigment. Retinol geeft verbetering op zowel natuurlijke huidveroudering als op photoaging. Verbeteringen treden op tussen twee en zesendertig weken. Hoelang deze resultaten aanwezig blijven is niet bekend daar de studies tot maximaal zesendertig weken zijn onderzocht. De placebo crème geeft ook verbeterde resultaten op de huid maar in mindere mate dan de crèmes met retinol. Veelal is de effectiviteit van de retinol crème significant aan die van de placebo crème.

Het anti-aging resultaat op de huid door het gebruik van retinol hangt samen met het percentage aan retinol verwerkt in een crème. Percentages van 0,75% tot 1,0% retinol geven een beter en sneller resultaat dan lagere percentages. Resultaten worden gezien bij fijne lijnen, diepe rimpels, elasticiteit en pigmentatie van de huid. Percentages van 0,75% tot 1,0% retinol kunnen huidirritatie veroorzaken als; erytheem, zwelling, droogheid, schilvering, jeuk en/of een branderig gevoel. In een enkel geval zijn er proefpersonen gestopt met een studie vanwege bijwerkingen. In andere gevallen had de huid tijd nodig om te wennen aan de behandeling met retinol en verdwenen de bijwerkingen gedurende de behandeling. Lagere percentages van 0,1% tot 0,4% retinol geven minder goede resultaten dan voorgenoemde hogere percentages, ze geven veelal alleen effect op de fijne lijntjes in de huid. Daarentegen geven deze lagere percentages van 0,1% tot 0,4% retinol minder bijwerkingen aan de huid dan hogere percentages van 0,75% tot 1,0%. Het percentage van 0,04% retinol geeft geen enkele bijwerking. Bij een gevoelig huidtype of om bijwerkingen aan de huid te beperken, kan gestart worden met een lager percentage aan retinol, die vervolgens opgebouwd wordt naar een hoger percentage.

Geconcludeerd kan worden dat retinol bevattende anti-aging crèmes toegepast kunnen worden met als doel de verouderde huid in het gelaat te verbeteren. Rimpels, fijne lijnen, elasticiteit en de pigmentatie van de huid kunnen hierdoor worden verbeterd.

Voor de huidtherapeutische praktijk omvat dit dat retinol bevattende anti-aging crèmes toegepast kunnen worden op patiënten met huidveroudering. Huidtherapeuten dienen kennis te hebben over de werking van retinol en het effect van de diverse percentages retinol op de huid alvorens de patiënt te kunnen adviseren en informeren. De huidtherapeut kan hierdoor inspelen op de hulpvraag van patiënten met huidveroudering en bijdragen aan huidverbetering op rimpels/ lijnen, elasticiteit en pigment.

Aanbevelingen

Na het verrichten van deze literatuurstudie is gebleken dat er voor de onderlinge vergelijking van de studies meer homogene studies verricht dienen te worden. Om confounding (verstorende variabelen) te voorkomen dienen de studies gerandomiseerd, dubbelblind en vergelijkend te zijn. Ook het design van de studies dient gelijk te zijn met een vergelijkbare populatie, percentage aan retinol, frequentie, behandelduur, meetinstrument, controle en follow-up. Aanbevolen wordt een 'split-face studie' om zo een valide vergelijking tussen de retinol en de placebo te verkrijgen. Om de invloed van commerciële doeleinden te elimineren dienen de betrokkenen autonoom te zijn en dienen de studies niet gesponsord te zijn door belanghebbenden.

Uit de opgedane studies blijkt dat de placebo crème ook een belangrijke rol speelt binnen de verbetering van huidveroudering. In enkele gevallen waren deze resultaten aan het einde van de studie ook significant verbeterd ten opzichte van de beginsituatie. Er dient nader onderzoek verricht te worden naar de effecten van de dragende crème (placebo) in anti-aging crèmes met retinol en welke rol deze speelt op de verbetering van huidveroudering.

De langetermijneffecten van het gebruik van retinol zijn niet onderzocht. De langste behandelduur was zesendertig weken. Hoelang het anti-aging resultaat van retinol op de huid aanwezig blijft, of men altijd retinol moet blijven gebruiken om deze resultaten te behouden en hoe de bijwerkingen zich ontaarden zijn onbekend. Deze dienen nader te worden onderzocht.

Vanuit de praktijk blijkt dat er anti-aging crèmes met retinol op de markt zijn die 4% tot 10% retinol bevatten, dit is tien maal hoger dan het hoogste percentage retinol (1,0%) wat toegepast is binnen de vijf geïnccludeerde studies. Binnen deze literatuurstudie kunnen dan ook geen uitspraken gedaan worden over dergelijke hoge percentages aan retinol. Er dient wetenschappelijk onderzoek verricht te worden naar de effecten van 4% tot 10% retinol op huidveroudering.

Als laatste aanbeveling dient onderzocht te worden of lagere percentages aan retinol, die minder bijwerkingen aan de huid geven dan hogere percentages, bij langer gebruik hetzelfde anti-aging effect kunnen bereiken als hogere percentages.

Literatuurlijst

- Babamiri, K., & Nassab, R. (2010). Cosmeceuticals: The Evidence Behind the Retinoids. *Aesthet Surg J.* 2010 Jan;30(1):74-7
- Bellemère, G., Stamatas, G.N., Bruère, V., Bertin, C., Issachar, N., & Oddos, T. (2009). Antiaging action of retinol: from molecular to clinical. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009; 22(4):200-9
- Beauty-review (2013). Huidveroudering: mechanisme, preventie en behandeling. Gevonden op 27 november 2013, op <http://www.beauty-review.nl/huidveroudering-mechanisme-preventie-behandeling>
- Centraal Begeleiding Orgaan (CBO) (2007). Evidence-based Richtlijnontwikkeling (EBRO). Handleiding voor werkgroep leden: Bijlage A Levels of Evidence. Gevonden op 30 september 2013, op <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/>
- Chien, A., & Kang, S. (2013). Photoaging. Gevonden op 20 september 2013, op http://www.uptodate.com.www.dbproxy.hu.nl/contents/search?search=photoaging&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=
- Chung J.H., Hanft V.N. & Kang, S. (2003). Aging and photoaging. *J Am Acad Dermatol.* Oct;49(4):690-7.
- Everaert, E. (2010). Validatie van een HPLC-methode voor bepaling van retinol. *Laboratorium voor Analytische Chemie: Universiteit Gent faculteit farmaceutische wetenschappen.* Gent
- Evidence-based Richtlijnontwikkeling (EBRO) (n.d.). Formulier II: voor het beoordelen van een RANDOMISED CONTROLLED TRIAL (RCT). Gevonden op 30 september 2013, op <http://dcc.cochrane.org/sites/dcc.cochrane.org/files/uploads/RCT.pdf>
- Gezondheidsplein (n.d.). Vitamines en cosmetica. Gevonden op 21 november 2013, op <http://www.gezondheidsplein.nl/dossier/23/283/vitamines-en-cosmetica.html>
- Gold, M.H., Kircik, L.H., Bucay, V.W., Kiripolsky, M.G., & Biron, J.A. (2013). Treatment of facial photo damage using a novel retinol formulation. *J Drugs Dermatol.* 2013:May
- Huang, C., K., & Miller, T., A. (2007). The Truth About Over-the-Counter Topical Anti-Aging Products: A Comprehensive Review. *Aesthet Surg J.* 2007 Jul-Aug;27(4):402-12
- Henkel (2005). Onderzoeken in Duitsland en Frankrijk naar anti-rimpelcrème. Gevonden op 21 oktober 2013, op <http://www.gezondheid.nl/medische-dossiers-infotxt.php?ditId=541&medischdossierID=649>
- Institute Of Medicine (IOM): Food and Nutrition Board (2001). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. *National Academy*

- Jochems, A. , & Joosten, F. (2009). *Zakwoordenboek der geneeskunde (29e dr.)*. Doetinchem: Uitgeverij Elsevier
- Kafi, R., Kwak, H.S., Schumacher, W.E., Cho, S., Hanft, V.N., Hamilton, T.A., King, A.L., Neal, J.D., Varani, J., Fisher, G.J., Voorhees, J.J., & Kang, S. (2007). Improvement of Naturally Aged Skin With Vitamin A (Retinol). *Arch Dermatol*. 2007;143:606-612
- Kikuchi, K., Uetake, T., Umasaka, N., & Tagami, H. (2009). Improvement of photoaged facial skin in middle-aged Japanese females by topical retinol (vitamin A alcohol). *Journal of Dermatological Treatment*. 2009; 20:276–281
- Kuiper, C. , Verhoef, J. , Louw, de, D. , & Cox, K. (2008). *Evidence-based practice voor paramedici: Methodiek en toepassing (2e dr.)*. Den Haag: Uitgeverij LEMMA
- Leeuwen, R.L. (2013). Veroudering van de huid. Gevonden op 15 oktober 2013, op <http://www.huidinfo.nl/veroudering.html>
- Mukherjee, S., Data, A., Patravale, V., Korting, H.C., Roeder, A., & Weindl, G. (2006). Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006 December; 1(4): 327–348
- Scholten, R.J.P.M., Assendelft, W.J.J., Kostense, P.J., & Bouter, L.M. (1999). De praktijk van systematische reviews. V. Heterogeniteit tussen onderzoeken en subgroepanalyses. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1999;143:843-8
- Smart Skincare (n.d.). Skin benefits of retinol and retinyl palmitate. Gevonden op 21 oktober 2013, op <http://www.smartskincare.com/treatments/topical/retinol.html>
- TROS-Radar (2013). Uitzending en onderzoek: Anti-rimpelcrèmes. Gevonden op 6 september 2013, op [http://www.trosradar.nl/uitzending/laatste-uitzending/aflevering/04-03-2013/anti-rimpelcremes/?tx_comments_pi1\[page\]=12](http://www.trosradar.nl/uitzending/laatste-uitzending/aflevering/04-03-2013/anti-rimpelcremes/?tx_comments_pi1[page]=12)
- Tucker-Samaras, S., Zedayko, T., Cole, C., Miller, D., Wallo, W., & Leyden, J.J. (2009). A stabilized 0.1% retinol facial moisturizer improves the appearance of photo damaged skin in an eight-week, double-blind, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol*. 2009 Oct;8(10):932-6
- Verhoeven, N. (2010). *Wat is onderzoek: Praktijkboek methoden technieken voor het hoger onderwijs (3e dr.)*. Den Haag: Boom onderwijs.
- Vloten, W.A. , Degreef, H.J. , Stolz, E. , Vermeer, B.J. , & Willemse, R. (2000). *Dermatologie en venereologie* Maarssen: Elsevier gezondheidszorg

BIJLAGEN

Bijlage 1: Achtergrond informatie

Hier zal de aanvullende achtergrond informatie betreffende dit onderzoeksrapport beschreven worden, deze informatie kan ondersteunend zijn voor de lezer. De onderwerpen huidveroudering, retinol en anti-aging crèmes met retinol worden hier nader toegelicht.

Huidveroudering

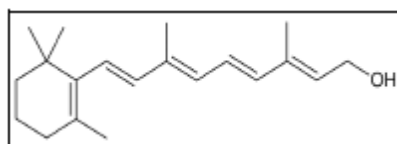
Huidveroudering is een progressief proces. Het beeld van de huid wordt bepaald door veroudering en door invloeden van buitenaf. Intrinsieke huidveroudering ontstaat naar mate het tijdsverloop vordert en wordt gekenmerkt door droogte, verslapping, fijne rimpels en atrofie van de huid (Chung, Hanft & Kang, 2003). Ten grondslag hieraan liggen de afname in huidfuncties; de rete-lijsten vervlakken en de epidermis wordt dunner. Er treedt progressieve atrofie van de dermis op, de elasticiteit van de dermis neemt af en collageen vezels worden stugger. De huid wordt minder soepel en rimpelvorming treedt op. Door verminderde elasticiteit hangt de huid in bepaalde gebieden in plooiën. Ook nemen het aantal dopa-positieve en pigmentcellen in de huid af. Pigmentvorming geschiedt via deze cellen en de activiteit rond deze cellen wordt groter waardoor pigmentvlekken ontstaan (Vloten, 2000). Extrinsieke huidveroudering of photoaging ontstaat door schadelijke invloeden van buitenaf. Lange-termijn effecten van herhaalde blootstelling van de huid aan ultraviolet (UV) licht is de belangrijkste oorzaak. Photoaging wordt gekenmerkt door fijne en grove rimpels, ruwheid, droogte, verslapping en pigmentveranderingen (Chung, Hanft & Kang, 2003).

Retinol

Retinol is een natuurlijke vorm van de vet oplosbare vitamine A-verbindingen. Het is een component dat essentieel is voor de mens en andere gewervelde dieren (Institute Of Medicine, 2001).

Retinol bevat een retinyl-groep, dit is een essentieel structuurkenmerk voor vitamine A – activiteit, welke bestaat uit een β -iononerig met daaraan vastgehecht een isoprenoïdeketen met een hydroxyfunctie' (IOM, 2001; Everaert, 2010). Onderstaande figuur 1 toont de structuur van retinol; een 20-koolstof molecuul bestaande uit een cyclohexenylring, een zijketen met vier dubbele bindingen (allen in trans –configuratie) en een alcohol eindgroep. Vandaar ook wel de naam all-trans-retinol (Mukherjee et al., 2006).

Figuur 1. Structuurformule van retinol



(Everaert, 2010)

Retinol behoort tot de retinoïde familie en is een precursor van retinaldehyde en retinoïnezuur (IOM, 2001). Topicaal aangebrachte retinol dringt door in de huid en wordt door keratinocyten gemetaboliseerd naar retinoïnezuur. De metabolisatie van vitamine A (waaronder retinol) naar retinoïnezuur is als volgt:

Retinyl palmitate $\Leftrightarrow$ *Retinol* $\Leftrightarrow$ *Retinaldehyde* $\Rightarrow$ *Retinic acid* (Smart Skincare, n.d.)

Retinol is sterk UV-absorberend, het wordt snel afgebroken in aanwezigheid van zuurstof en zonlicht, maar het is wel bestendig tegen verhitten in een zuurstofvrij milieu (IOM, 2001). Bij een gelijktijdige aanwezigheid van vitamine-E wordt de stabiliteit van retinol verhoogt (Everaert, 2010). Deze chemische instabiliteit werd als een probleem binnen retinol formuleringen gezien, maar inmiddels zijn er significante ontwikkelingen in de vooruitgang van de stabilisatie- en overdraagbaarheid van retinol (Tucker-Samaras et al., 2009).

Anti-aging crèmes met retinol

Vitamine A en zijn derivaten (retinoïden) worden veelvuldig toegepast in cosmetica (Babamiri & Nassab 2010). Retinol is vrij verkrijgbaar en kwalificeert zich als cosmetisch ingrediënt (Babamiri & Nassab 2010). Het wordt zowel in natuurlijke vorm als synthetisch toegepast. Binnen anti-aging crèmes is retinol veelal een hoofdbestanddeel (Everaert, 2010). Er zijn dan ook vele anti-aging crèmes met diverse percentages aan retinol op de markt.

In tabel 1 wordt een willekeurige selectie gegeven van de huidig beschikbare anti-aging crèmes en formuleringen die retinol als werkstof bevatten. Hier worden enkel retinol bevattende crèmes weergegeven die een vermelding van het percentage aan retinol geven. In dit overzicht worden tien producten weergegeven in volgorde van een hoog naar laag percentage aan retinol.

Tabel 1. Anti-aging producten met retinol

Merk	Product	Dosering retinol (%)
Matis	Caviar Retinol COFFET ¹	10% retinol
Emergin C	Multi-Vitamin Retinol Serum ²	4% retinol
MD formulations	VitAPlus Anti-Aging Serum ³	2% retinol
OBAGI	ZO Skin Health; Radical Night Repair ⁴	1% retinol (ingekapseld)
Dr. Murad	Time Release Retinol Concentrate ⁵	0,4% retinol (ingekapseld)
Medik8	Retinol 3 TR™ ⁶	0,3% retinol (ingekapseld)
La Roche-Posay	Biomedic Retinol Cream 15 ⁷	0,15% retinol
SKEEN	Anti-Aging Concentrated Corrector ⁸	0,13% retinol
RoC	Retinol Correxion; Deep Wrinkle Night Cream ⁹	0,1% retinol
Perlabela	PureDose Pearls ¹⁰	0,075% retinol

¹ https://www.skinandlaserclinic.ie/index2.php?page=shop.product_details&flypage=&product_id=110&category_id=5&option=com_virtuemart&Itemid=37

² <http://www.truthinaging.com/review/emergin-c-multivitamin-retinol-serum-free-for-a-guest-reviewer>

³ <http://www.mirror.co.uk/lifestyle/retinol-is-it-really-a-miracle-cream-711365>

⁴ <http://zoskinhealth.com/drzeinobagi/product/34>

⁵ <http://furrow.nl/reviews/dr-murad-time-release-retinol-concentrate/>

⁶ http://www.medik8.nl/face/retinol_3_tr.html

⁷ <http://www.facingacne.com/role-vitamin-a-treating-acne/>

⁸ <http://www.cosmania.nl/nl/shop/products/anti-aging-concentrated-corrector/>

⁹ <http://www.oprah.com/style/Retinoid-Skin-Creams-Why-You-Should-Use-a-Retinoid>

¹⁰ http://articles.chicagotribune.com/2010-02-28/features/sc-fash-0222-retinol-20100228_1_retinol-retinoic-acid-fine-lines

Bijlage 2: PICO en Zoekstrategie

De PICO-vraag waaruit de hoofdvraagstelling is geformuleerd luidt als volgt.

PICO-vraag:	
Patiënt / probleem:	Huidveroudering; zowel natuurlijke huidveroudering als photoaging
Interventie:	Retinol in een anti-aging crème lokaal en topicaal toegepast
Co-interventie:	Toepassing van een placebo crème
Outcome / resultaat:	Verbetering van rimpels/ lijnen, elasticiteit en pigmentatie van de huid

Door middel van de opgestelde PICO-vraag en hoofdvraagstelling is gezocht naar wetenschappelijke literatuur. Zie onderstaande zoekschema voor de zoektocht naar literatuur en de resultaten hiervan.

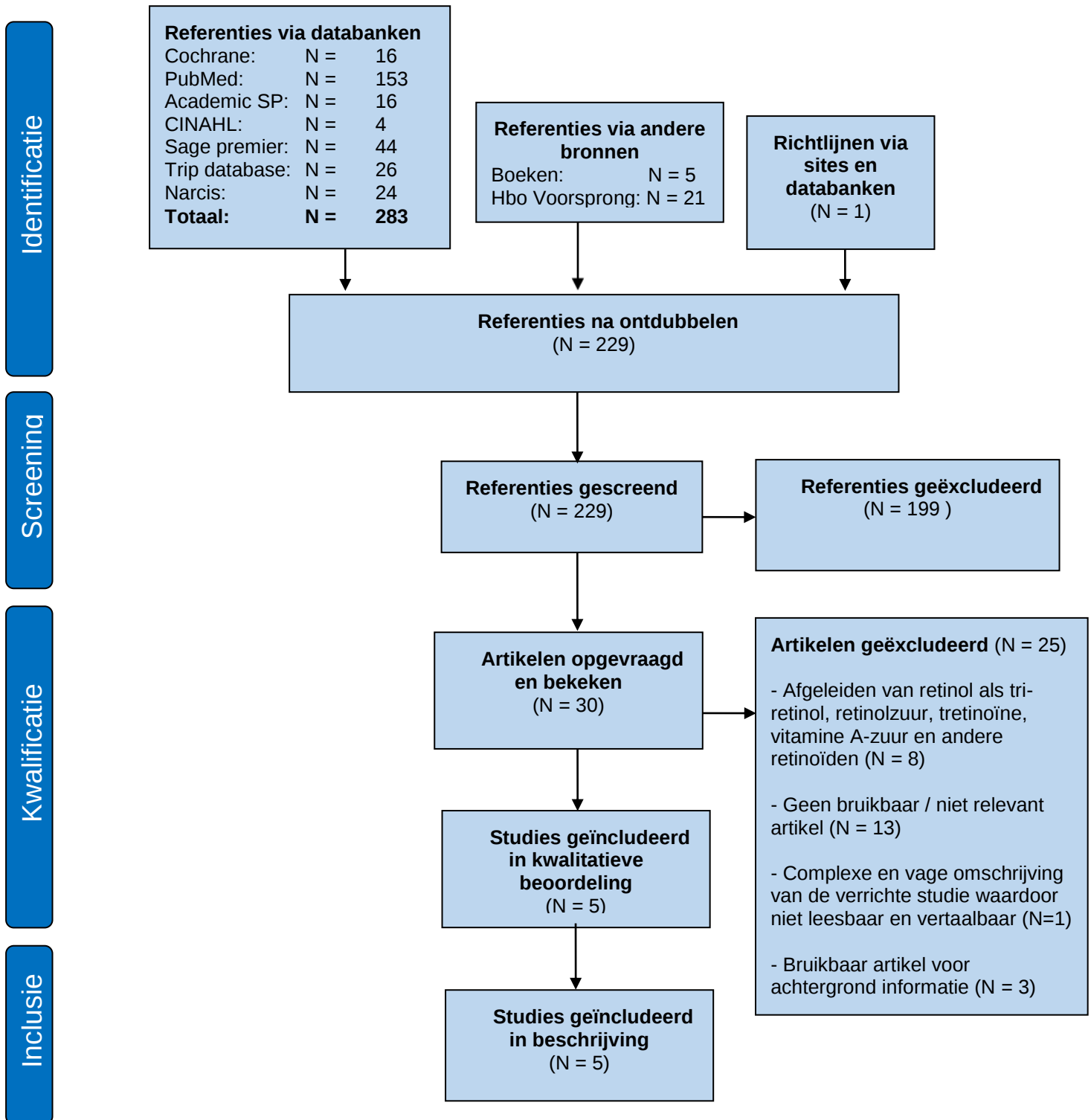
Tabel 2. Zoekschema 1: Wettenschappelijke artikelen

Databank	MeSH termen	Limits	Hits	Bruikbaar	Geïnccludeerde literatuur
Academic Search Premier	Retinol AND anti aging	2008-2013 Full tekst	13	Nee	-
	Retinol AND photoaging	2008-2013 Full tekst	3	Ja (1)	"Improvement of photoaged facial skin in middle-aged Japanese females by topical retinol (vitamin A alcohol): A vehicle-controlled, double-blind study"
CINAHL	Retinol AND anti aging	-	0	N.v.t.	-
	Retinol AND aging	Full tekst 2008-2013	4	Nee	-
The Cochrane Library	Retinol AND aging skin	2007-2013	13	Ja (4)	"Improvement of photoaged facial skin in middle-aged Japanese females by topical retinol (vitamin A alcohol): A vehicle-controlled, double-blind study" "Anti-aging action of retinol : from molecular to clinical." "Improvement of photoaged facial skin in middle-aged Japanese females by topical retinol (vitamin A alcohol): A vehicle-controlled, double-blind study." "A stabilized 0.1% retinol facial moisturizer improves the appearance of photo damaged skin in an eight-week, double-blind, vehicle-controlled study."
	Retinol AND photoaging	2008-2013	3	Nee	-
PubMed	Retinol AND skin AND aging	5 years Humans	44	Ja (3)	"Improvement of photoaged facial skin in middle-aged Japanese females by topical retinol (vitamin A alcohol): A vehicle-controlled, double-blind study" "Anti-aging action of retinol: from molecular to clinical" "A stabilized 0.1% retinol facial moisturizer improves

					the appearance of photo damaged skin in an eight-week, double-blind, vehicle-controlled study”
	Retinol AND wrinkles	2012-2013	14	Ja (1)	“Topical treatment of facial photodamage with a novel formulation of retinol”
	Retinol AND elasticity	5 years Humans	16	Ja (1)	“A stabilized 0.1% retinol facial moisturizer improves the appearance of photo damaged skin in an eight-week, double-blind, vehicle-controlled study”
	Retinol AND pigment	5 years Humans	70	Nee	-
	Retinol AND skin rejuvenation	5 years Humans	9	Nee	-
Sage Premier	Retinol anti aging skin	Full Tekst 2008-2013	44	Nee	-
Trip Database	Retinol skin aging	2008-2013 Geen e-textbooks	26	Ja (2)	“Improvement of photoaged facial skin in middle-aged Japanese females by topical retinol (vitamin A alcohol): A vehicle-controlled, double-blind study” “Anti-aging action of retinol: from molecular to clinical”
NARCIS	Retinol	-	23	Nee	-
	Retinol aging	-	1	Nee	-
	Retinol skin aging	-	0	n.v.t.	n.v.t.
HBO Voorsprong	Retinol	-	19	Nee	-
	Retinol aging	-	2	Nee	-

Bijlage 3: Flow diagram

Onderstaande flow diagram toont een grafische weergave van de gegevensstroom in de zoektocht naar wetenschappelijke literatuur.



Bijlage 4: Levels of evidence

Tabel 3. Levels of evidence

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies			
	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohortonderzoek)		
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Bijbehorende niveaus van conclusie

Niveau	Studie
++	Geloofwaardige meta-synthese (synoniemen: meta-etnografie, kwalitatieve meta-analyse, meta-studie) van kwalitatieve studies
+	Geloofwaardige studie
+/-	Studie waarvan de geloofwaardigheid twijfelachtig is
-	Weinig geloofwaardige studie

(Centraal Begeleiding Orgaan [CBO], 2007)

Bijlage 5: Beoordelingsformulier literatuur: RCT's (EBRO)

Formulier II: voor het beoordelen van een RANDOMISED CONTROLLED TRIAL (RCT) (Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling)

Naam beoordelaar: Datum:
Titel:
Auteurs:
Bron:

Beoordeling van de validiteit

Korte beschrijving van de interventie:
Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):

VALIDITEIT

1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?

- ☐ Ja
☐ Nee
☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Degene die patiënten in het onderzoek insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?

- ☐ Ja
☐ Nee
☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?

- ☐ Ja
☐ Nee
☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?

- ☐ Ja
☐ Nee
☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?

- ☐ Ja
☐ Nee
☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?

- ☐ Ja
☐ Nee, maar in de analyses is hiervoor wel gecorrigeerd
☐ Nee, en in de analyses is hiervoor niet gecorrigeerd
☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?

- ☐ Ja
☐ Nee $\Leftarrow$ Is selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?
☐ Ja
☐ Nee
☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden / loss-to-follow-up niet beschreven

8. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?

- ☐ Ja

- ☐ Nee
☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?

- ☐ Ja
☐ Nee
☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

TUSSENOORDEEL

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

- ☐ Voldoende valide en toepasbaar . ga verder bij 11
☐ Twijfelachtig . ga verder bij 11
☐ Onvoldoende valide en toepasbaar. U kunt stoppen met het invullen van de checklist, tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn (terugkoppelen naar de werkgroep)

11. Resultaten

In de onderstaande tabellen kunt u de meest relevante resultaten weergeven. Niet alle parameters zullen echter in het artikel vermeld staan. Deze zijn echter vaak zelf uit te rekenen met de gegevens uit het artikel (zie toelichting).

DICHOTOME UITKOMSTEN (genezen / niet-genezen; in leven / overleden)

CONTINUE UITKOMSTEN (bijvoorbeeld bloeddruk, pijnscore, kwaliteit-van-leven score)

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

12. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse situatie?

(hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de beschikbare therapeutische faciliteiten)

- ☐ Ja
☐ Nee
☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

13. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?

(meerdere opties tegelijk mogelijk)

- ☐ algemene bevolking
☐ eerste lijn
☐ tweede lijn
☐ academische ziekenhuizen
☐ perifere ziekenhuizen
☐ derde lijn

CONCLUSIE

14. Conclusie met betrekking tot het artikel en de waarde van de interventie.

(Evidence-based Richtlijnontwikkeling [EBRO], n.d.)

De hier op volgende tabel 4 geeft een schematisch overzicht van de resultaten/score van alle vijf artikelen aan de hand van voorgaande scorelijst van de EBRO.

Tabel 4. Beoordeling methodologische kwaliteit (EBRO)

Auteur:	Kafi et al., 2007	Kikuchi et al., 2009	Gold et al., 2013	Bellemère et al., 2009	Tucker-Samaras et al., 2009
Artikel:	"Improvement of Naturally Aged Skin With Vitamin A (Retinol)"	"Improvement of photo aged facial skin in middle-aged Japanese females by topical retinol (vitamin A alcohol): A vehicle-controlled, double-blind study"	"Treatment of facial photo damage using a novel retinol formulation"	"Anti-aging action of retinol: from molecular to clinical"	"A stabilized 0.1% retinol facial moisturizer improves the appearance of photo damaged skin in an eight-week, double-blind, vehicle-controlled study"
Vraag:					
1	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
4	Ja	Ja	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie
5	Te weinig informatie	Ja	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie
6	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
7	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
8	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
9	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
10	Voldoende	Voldoende	Voldoende	Voldoende	Voldoende
11	Continue uitkomst	Continue uitkomst	Continue uitkomst	Continue uitkomst	Continue uitkomst
12	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
13	Algemene bevolking	Algemene bevolking	Algemene bevolking	Algemene bevolking	Algemene bevolking
14	Eindbeoordeling: <i>Ruim voldoende.</i> Goede opzet van de studie, vrijwel alles staat goed omschreven. In het artikel staat vermeld dat patiënten en behandelaars geblindeerd waren, Of de effectbeoordelaars ook geblindeerd waren is niet duidelijk	Eindbeoordeling: <i>Ruim voldoende.</i> Goede opzet van de studie, geblindeerd en alles goed omschreven. Belanghebbende kan zijn: Johnson & Johnson. Onderzoek is in samenwerking met Tohoku University.	Eindbeoordeling: <i>Voldoende.</i> Volgens de studie is het onderzoek dubbelblind uitgevoerd, binnen het artikel is niet expliciet beschreven of de behandelaars en effectbeoordelaars geblindeerd waren. Belanghebbende kan zijn: Gold Skin Care Center.	Eindbeoordeling: <i>Voldoende.</i> Volgens de studie is het onderzoek dubbelblind en gerandomiseerd uitgevoerd. Binnen het artikel is niet terug te lezen of behandelaars en effectbeoordelaars geblindeerd waren.	Eindbeoordeling: <i>Voldoende.</i> Volgens de studie is het onderzoek dubbelblind uitgevoerd. Binnen het artikel is niet terug te lezen of de behandelaars en beoordelaars geblindeerd waren. Voor controle is er een vergelijking gemaakt tussen 4 hydraterende crèmes en een placebo; omdat er 3 crèmes van een merk gebonden aard zijn worden alleen de retinol crème en de placebo crème hier beschreven. Belanghebbende kan zijn Johnson & Johnson. Onderzoek is in samenwerking met Universiteit Pennsylvania.

Bijlage 6: Datapreparatie

Onderstaande tabel 5 is een weergave van de datapreparatie van de geïnccludeerde artikelen.

Tabel 5. Datapreparatie

Artikel	Auteur, jaartal	Soort onderzoek, Level of evidence	Doel	Populatie	Meetinstrument /uitkomstmaten	Interventie	Controle	Statistische Analyse	Resultaat
Improvement of Naturally Aged Skin With Vitamin A (Retinol)	Kafi, R., Kwak, H., Schumacher, W., Cho, S., Hanft, V., Hamilton, T., King, A., Neal, J., Varani, J., Fisher, G., Voorhees, J., Kang, S. 2007	RCT A2	In gedurende 24 weken de effectiviteit van 0,4% retinol aantonen op de klinische symptomen van de natuurlijk verouderde huid.	23 proefpersonen van 80-96 jaar voltooiden de studie. De man-vrouw verhouding was 1:2,5. Alle proefpersonen waren relatief gezond en hadden geen actieve huidaandoening	Klinische evaluatie - Schaal 0-9 ernst aandoening - Klinische fotografie	Gedurende 24 weken, brachten deproefpersonen 3 maal per dag aan de bilaterale zijde van de dexter arm een 0,4% retinol aan. Aan de bilaterale zijde van de sinister arm werd een placebo aangebracht	Geen controle of niet bekend	De vergelijking tussen de groepen werd uitgevoerd met de gepaarde t-test. Alle samenvatting gegevens werden weergegeven met gemiddelde $\pm$ SE. Alle P-waarden zijn 2 staart. De gegevens werden geanalyseerd met analytische SAS software	Na 24 weken is er significante verbetering zichtbaar in de fijne rimpels ($P=0,001$) en voor de algehele verbetering van huidveroudering ($P=0,001$)
Improvement of photo-aged facial skin in middle-aged Japanese females by topical retinol (vitamin A alcohol): A vehicle-controlled, double-blind study	Kikuchi, K., Uetake, T., Umasaka, N., Tagami, H. 2009	RCT A2	Effect van retinol concentraties 0,075% en 0,04% aantonen bij photoaging	Japanse vrouwen van middelbare leeftijd 40-60 jaar. Studie van 26 weken voltooiden 54 proefpersonen, studie van 13 weken voltooiden 36 proefpersonen	Klinische evaluatie: - Schaal 0-3 verbetering - Klinische fotografie	Eerst werd een 26-weken durende studie uitgevoerd op 54 proefpersonen met een 0,075% retinol crème en een placebo op elke helft kant van het gezicht. Vervolgens er een 13 weken durende studie uitgevoerd op 36 proefpersonen met een 0,04% retinol crème	Vergelijking tussen deze twee studies van 26 en 13 weken. Daarnaast is er eerder onderzoek verricht naar tretinoïne	Gepaarde T-testen voor de waarden van geleiding en Wilcoxon ondertekend-rank test. Voor de indeling van de klinische evaluatie is gebruik gemaakt voor statistische analyse significantie ($p < 0,05$) met JmP 6.0.2 (SAS Japan)	Bij 0,75% retinol wordt een significante verbetering van fijne rimpels ($P < 0,05$) en diepe rimpels ($P < 0,05$) waargenomen. Voor de vermindering van pigment is alleen in week 4 een significante verbetering waargenomen ($P < 0,05$) Bij 0,04% retinol wordt alleen een significante verbetering gezien in fijne rimpels ($P < 0,05$). Er is 47% klinische verbetering bij de retinol zijde en 25% aan de placebo zijde.

Treatment of facial photodamage using a novel retinol formulation	Gold, M.H., Kircik, L.H., Bucay, V.W., Kiripolsky, M.G., Biron, J.A. 2013	RCT A2	Doeltreffendheid van de retinol concentraties 0,5% en 1,0% aantonen op de zon-beschadigde huid	30 vrouwen in de leeftijd 36-63 jaar met Fitzpatrick huidtypes II of III voltooiden de studie. Proefpersonen hadden matig tot ernstig zonbeschadigde huid (tenminste 3 op de Glogau schaal) en matige tot ernstige rimpels (tenminste 3 op de Rao-Goldman schaal)	Klinische beoordeling: - Schaal 0-4: Zon beschadigde huid - Schaal Rao - Goldman: rimpels - Schaal 0-5 Tekenen van photoaging - Schaal 0-6: Globale evaluatie	Gedurende 8 weken brachten 22 proefpersonen 0,5% retinol eenmaal daags per dag aan op het gelaat. 8 proefpersonen brachten een placebo aan. Alle proefpersonen werden geïnstrueerd om het gelaat zowel in de ochtend, als in de avond te reinigen met Cetaphil. Elke ochtend werd er een SPF 30 aangebracht en elke avond een hydraterende crème	Pilot studie: Werkzaamheid van 1,0% retinol aantonen op een licht beschadigde huid. Groep 1 (N=6) bracht gedurende 6 weken 1,0% retinol dagelijks aan op het gelaat. Groep 2 (N= 5) bracht 12 weken: 1,0% retinol dagelijks op gelaat	De Mann Whitney Wilcoxon Signed Rank of Chi kwadraat test werd gebruikt voor het testen van significante verschillen. Friedman 's test werd gebruikt voor het vergelijken van de retinol concentratie 0,5% en de placebo. Het cutoff niveau was $p = 0,05$	Bij de 1,0% retinol werd er een klinische verbetering op de volgende parameters waargenomen; Totale zonbeschadiging, kraaienpootjes en gebrek aan elasticiteit (100%), rimpels op de wangen (90%), hyperpigmentatie (80%) rimpels onder de ogen en het voorhoofd (70%) Bij de 0,5% retinol is er een significante verbetering t.o.v. placebo na 4 wk op de wangrimpels ($P = 0,0251$) Na 8 wk op hyperpigmentatie ($P = 0,0096$) en bij de algehele evaluatie van photoaging in het gelaat ($P = 0,0010$).
Antiaging action of retinol: from molecular to clinical'	Bellemère, G., Stamatas, G.N., Bruère, V., Bertin, C., Issachar, N., Oddos, T. 2009	RCT A2	In een 36 weken durende klinische studie de effectiviteit van een lage dosis retinol (0,1%) aantonen op natuurlijke huidveroudering en photoaging	48 blanke vrouwen van 41-60 jaar met Fitzpatrick huidtype I- IV. Alle proefpersonen waren gezond en hadden verder geen huid-aandoeningen	Klinische beoordeling: - Klinische fotografie - Deskundige klinische beoordelaar	Groep 1 (N= 24) kreeg een cosmetische formulering met 0,1% ROL. Groep 2 (N=24) kreeg een placebo. Alle proefpersonen werden geïnstrueerd om het toegewezen testproduct gedurende 36 weken elke ochtend over het gehele gezicht aan te brengen	Ex vivo studie: Explantaten werden behandeld met 0,1% ROL onder occlusie en na 24 en 48 uur geobserveerd. Door het meten van CRABP2 en HBEGF, kan de werkzaamheid van 0,1% ROL aangetoond worden	Gemiddelde waarden en standaarddeviaties werden berekend voor elke behandelgroep, op elk tijdstip. De vergelijking van de groepen werden beoordeeld met behulp van de t-test student. De significantie werd geacht voor $p < 0,05$	Na 36 wk is er een significante verbetering waargenomen op de volgende parameters; Rimpels onder ogen ($P = 0,05$) ($P < 0,001$ in vergelijking met begin situatie), Fijne rimpels ($P < 0,001$ in vergelijking met begin situatie) ($P < 0,001$ in vergelijking met placebo), Vermindering van hyperpigmentatie en normalisatie van het pigmentatie niveau, ($P < 0,001$ in vergelijking met begin situatie)

A stabilized 0.1% retinol facial moisturizer improves the appearance of photo-damaged skin in an eight-week, double-blind, vehicle-controlled study	Tucker-Samaras, S., Zedayko, T., Cole, C., Miller, D., Wallo, W., Leyden, J.J. 2009	RCT A2	In een acht weken durende klinische studie aantonen of retinol nuttig is bij het verbeteren van een zonbeschadigde huid	80 vrouwen van 40-65 jaar met Fitzpatrick huidtype I-III met een matig ernstige zonschade aan het gezicht. Na drop-out 64 proefpersonen, die de studie voltooiden	Klinische beoordeling: - Schaal 0-9 verbetering photoaging	Een gestabiliseerde 0,1% retinol-bevattende vocht inbrengende crème op 36 vrouwen in vergelijking tot een placebo op 28 vrouwen. Elk product werd eenmaal daags toegepast op de aangewezen halve zijde van het gezicht	Er is een vergelijking gemaakt tussen 4 crèmes en een placebo, deze is niet beschreven binnen de studie.	Tweeledige P<0.05 significantie. Tweeledige T-test. Veranderingsscores (verbetering, zelfde gebleven en verergerd). 0-9 schaal voor 'photoaging parameters'	Na 8 weken is een klinische verbetering in de volgende parameters; Algehele zonbeschadigde huid (86%), pigmentvlekken (100%), kraaienpootjes (64%), lijnen (97%), wang-rimpels (75%) Voor de parameters; rimpels, elasticiteit en pigmentatie word in week 8 een significante verbetering waargenomen (P <0,05 in vergelijking met de beginsituatie en placebo
---	--	---------------	---	--	---	--	--	---	---

Bijlage 7. Schematisch overzicht: Design studies

Tabel 6. Design studies

Auteur	Retinol %	Populatie (N)	Duur	Frequentie	Bijwerkingen	Resultaat/ effect retinol	Resultaat/ effect placebo
Tucker-Samaras et al	0,1%	N=64 - Huidtype I-III - 40-65 jaar	8 weken	1 x daags i/d ochtend	Enkele proefpersonen minimale huid irritatie	<i>Klinische verbetering %:</i> Pigment- vlekken (100%), kraaienpootjes (64%), lijnen (97%), wang-rimpels(75%)	<i>Klinische verbetering %:</i> Pigmentvlekken (71%), kraaienpootjes (86%)
Kikuchi et al. <i>Hogere concentratie studie</i>	0,075%	N=54 - Japanse afkomst - 40-60 jaar	26 weken	Helpt groep 1 x daags i/d avond Andere helpt groep eerste 2 week 1 x per 2 dagen i/d avond, daarna 1 x daags i/d avond	Huid irritatie bij 3 personen - Erytheem v/d huid (niet-statistisch significant) - Lichte zwelling /verveling: dit verdween later tijdens behandeling	<i>Significante verbetering:</i> Fijne lijnen (P <0,05) Diepe rimpels (P <0,05) <i>Geen significante verbetering:</i> Vermindering pigment	<i>Geen significante verbetering:</i> Fijne lijnen, diepe rimpels en vermindering pigmentatie
Kikuchi et al. <i>Lagere concentratie studie</i>	0,04%	N=36 - Japanse afkomst - 40-60 jaar	13 weken	Helpt groep 1 x daags i/d avond Andere helpt groep eerste 2 week 1 x per 2 dagen, daarna 1 x daags i/d avond	Geen huidirritaties en/of bijwerkingen	<i>Significante verbetering:</i> - Fijne rimpels (P <0,05) <i>Klinische verbetering %:</i> Op fijne rimpels 47% retinol zijde	<i>Niet bekend</i> <i>Klinische verbetering %:</i> Op fijne rimpels 25% placebo zijde
Kafi et al.	0,4%	N=23 - 80-96 jaar - Man/ vrouw verhouding: 1:2,5	24 weken	3x daags	Enkele proefpersonen minimale huid irritatie en/of jeuk	<i>Significante verbetering:</i> - Fijne rimpels (P= 0,001)	<i>Geen significante verbetering:</i> Fijne lijnen
Gold et al. <i>Pilotstudie</i>	1,0%	N=30 - Huidtype II-III - 36-63 jaar	6 en 12 weken	1 x daags *Aanvullende instructies: reinigen met 'Cetaphil' (ochtend + avond), SPF 30 (ochtend), Hydraterende crème (avond)	Huidirritatie door proefpersonen gemeld, maar is verder niet in de studie opgenomen	<i>Klinische verbetering %:</i> - Kraaienpootjes en elasticiteit (100%); Rimpels op de wangen (90%); Hyper-pigmentatie (80%); Rimpels onder de ogen en het voorhoofd (70%)	<i>Niet vergeleken met placebo</i>
Gold et al. <i>Lagere concentratie studie</i>	0,5%	N= 30	8 weken	1x daags *Aanvullende instructies: reinigen met 'Cetaphil' (ochtend + avond),	Jeuk, branderigheid, droogheid en roodheid van de huid. Niet aangeduid per proefpersoon	<i>Significante verbetering t.o.v. placebo:</i> - Na 4 wk: wangrimpels (P= 0251) - Na 8 wk: Hyper-	<i>Geen significante verbetering :</i> Rimpels en hyperpigmentatie

				SPF 30 (ochtend), Hydraterende crème (avond)		pigmentatie (P= 0,0096),	
Bellemère et al.	0,1%	N=48 - Blanke vrouwen - 41-60 jaar	36 weken	1x daags ochtend	Niet bekend	<i>Significatie verbetering:</i> - Rimpels onder ogen (P= 0,05) (P< 0,001 in vergelijking met begin situatie) - Fijne rimpels (P< 0,001 in vergelijking met begin situatie) (P <0,001 in vergelijking met placebo) - Vermindering van hyperpigmentatie en normalisatie van het pigmentatie niveau, (P< 0,001 in vergelijking met begin situatie)	<i>Significante verbetering:</i> - Rimpels onder de ogen (P< 0,05 in vergelijking met de beginsituatie) - Kraaienpoot lijnen (P< 0,05 in vergelijking met de beginsituatie) - Onregelmatige pigmentatie (P< 0,05 in vergelijking met de beginsituatie) <i>Geen significante verbetering:</i> Rimpels op de wangen, kraaienpoot rimpels, voorhoofd rimpels en elasticiteit.

Bijlage 8. Discussie Cheryl Mulder

Binnen het hoofdstuk discussie is een samengevoegde discussie van de belangrijkste gezamenlijke discussiepunten gegeven. Hier op volgend wordt de volledige individuele discussie door de auteur C.Mulder gegeven.

Afbakening

In verband met de afbakening (PICO) is er gekozen voor huidveroudering op de parameters rimpels/elasticiteit en pigment. De reden hiervan is dat dit de drie meest kenmerkende parameters zijn voor huidveroudering en dat deze worden beschreven in de geïnccludeerde studies. Wanneer de PICO verbreed was hadden aanvullende parameters van huidveroudering als huidtextuur, hydratatie niveau en actinische keratosen meegenomen kunnen worden. Dit had kunnen bijdragen aan een breder inzicht in de effecten van retinol, voor een vervolg studie kunnen deze parameters op huidveroudering worden onderzocht.

De zoekstrategie naar evidence-based literatuur was gelimiteerd tot de taal (Nederlands, Duits, Engels), jaartal (artikelen niet ouder dan 5 jaar: >2008) en studies verricht op mensen (humans). De limit voor het jaartal (>2008) is toegepast om deze literatuurstudie zo recent mogelijk te houden. Hieruit zijn vijf RCT's opgedaan. Omdat er door het instellen van de limit voor het jaartal nog te weinig bruikbare literatuur naar voren kwam, is de limit verbreed naar artikelen niet ouder dan 10 jaar (>2003). Hierdoor kon er een extra artikel (RCT) geïnccludeerd worden. De limit voor de taal is ingesteld om de leesbaarheid en vertaalbaarheid te waarborgen. Wanneer de limit verbreed was naar meerdere talen was er waarschijnlijk meer literatuur beschikbaar geweest. Als gevolg van het instellen van limits waren er slechts enkele studies beschikbaar waarvan de meeste tegen betaling zijn aangevraagd. Door limits in te stellen is er wellicht literatuur achterwege gebleven die een belangrijke bijdrage had kunnen leveren aan deze literatuurstudie.

Bij de selectie voor de geïnccludeerde literatuur viel er een artikel af vanwege de complexe en onduidelijke omschrijving van de studie waardoor deze slecht leesbaar en vertaalbaar was. Dit artikel is daarom geëxcludeerd. Wellicht zijn er hierdoor onderzoeksgegevens achterwege gelaten die aan deze literatuurstudie hadden kunnen bijdragen.

Kwaliteit studies

De methodologische kwaliteit van de studies was over het algemeen goed. Alleen binnen de studies van Gold et al. (2013), Bellemère et al. (2009) en Tucker-Samaras et al. (2009) staat niet beschreven of de behandelaars en effectbeoordelaars geblindeerd waren. Wellicht was deze blinding er wel maar dit staat niet expliciet beschreven of deze blinding was niet aanwezig waardoor de behandelaars en effectbeoordelaars invloed kunnen hebben gehad op de positieve eindresultaten. De resultaten kunnen dan te gunstig zijn ingeschat wat zorgt voor informatiebias. Binnen de studies wordt de werkzaamheid van retinol aangetoond met P-waardes. Behalve in de eerste pilot studie van Gold et al. (2013) met 1,0% retinol worden enkel de verbeteringen in percentages weergegeven, welke opvallend hoog uitvallen (100% verbetering voor kraaienpootjes en elasticiteit). Hier is het de vraag of deze verbeteringen op toeval berusten en of de behandelaars en effectbeoordelaars hier invloed op hebben gehad omdat deze resultaten opvallend hoog zijn en dit niet stellig aan te tonen is met significantie.

Belangrijk gegeven voor de validiteit is of de studies door onafhankelijke partijen zijn verricht. Bij drie van de vijf studies is er sprake van eventuele belanghebbenden. De studie van Gold et al. (2013) wordt gesponsord door Gold Skin Care Centre. De studies van Tucker-Samaras et al. (2009) en Kikuchi et al. (2009) werden ondersteund door Johnson & Johnson Consumer Companies. Binnen de studie van Kikuchi et al. (2009) was er support van het cosmeticamerk 'RoC'. Daarnaast was een van de onderzoekers een wetenschappelijk adviserend raadslid voor Johnson & Johnson. Dit staat overigens openlijk binnen het artikel beschreven. De voorbereiding van het manuscript van de studie van Tucker-Samaras et al.

(2009) werd volledig gesponsord door Johnson & Johnson. Een aantal onderzoekers zijn medewerkers of consultant voor Johnson & Johnson. Dit staat tevens ook openlijk binnen het artikel beschreven.

Opvallend is dat deze twee studies die aan Johnson & Johnson gelinkt zijn, beide in 2009 gepubliceerd zijn. Johnson & Johnson is een fabrikant van anti-aging crèmes met retinol van het merk 'RoC'. Door dit gegeven kan Johnson & Johnson belang hebben bij positieve resultaten van de studies. Daarnaast zijn de studies verricht door werknemers van Johnson & Johnson waardoor de autonomie van de betrokkenen kan worden betwijfeld. Dat deze studies allen in 2009 gepubliceerd zijn, kan te maken hebben met de productie en het op de markt brengen van een retinol crème in dit jaar. Dit kan zijn om de werkzaamheid van hun product aan te tonen en wetenschappelijk te ondersteunen. Dit is echter een suggestieve hypothese. Echter, bij het beoordelen van de methodologische kwaliteit van deze twee studies door middel van de EBRO scorelijst, blijkt dat ze goed van opzet zijn en grotendeels geblindeerd verricht. De studies van Tucker-Samaras et al. (2009) en Kikuchi et al. (2009) zijn in samenwerking met universiteiten verricht (Universiteit Pennsylvania & Tohoku University). Deze goede opzet, blinding van de studies en de samenwerking met universiteiten suggereert een valide en autonoom onderzoek.

In de studie van Tucker-Samaras et al. (2009) is ter controle een vergelijking gemaakt tussen vier verschillende crèmes en een placebo. Omdat er drie crèmes van merk gebonden aard waren, zijn alleen de retinol crème en de placebo crème in de studie beschreven. In principe een goed gegeven voor de validiteit en autonomie dat deze buiten beschouwing zijn gelaten vanwege de merkgebondenheid. Echter, door het nalaten van de opname van de overige onderzoeksgegevens kan er binnen deze crèmes geen onderlinge vergelijking gemaakt worden. Deze vergelijking had een ander perspectief op de retinol crème kunnen geven.

Studie design

Het design van de vijf geïnccludeerde studies is heterogeen. Binnen iedere studie is de populatie different, er zijn verschillen in: afkomst, leeftijd, huidtype, vorm en ernst van huidveroudering. Daarnaast verschillen de studies met de toepassing van het percentage aan retinol, de frequentie en de behandelduur. Door deze variabelen kunnen de resultaten beïnvloed zijn. Als voorbeeld; een proefpersoon van 96 jaar met ernstige huidveroudering zal minder resultaat boeken dan iemand van 36 jaar met minimale huidveroudering. Ook het percentage aan retinol speelt een grote rol; hogere percentages geven meer resultaat en bijwerkingen. Wat betreft de frequentie geeft het drie maal daags toepassen van retinol meer effect geeft dan één maal daags toepassen. Daarnaast is de duur van het toepassen van retinol ook van belang, wanneer retinol slechts twee weken toegepast wordt zal er minder resultaat geboekt worden dan wanneer dit zesendertig weken wordt toegepast.

Een andere beïnvloedende factor is het gebruik van andere producten naast de retinol crème tijdens de studie. Zo werden binnen de studie van Gold et al. (2013) de proefpersonen geïnstrueerd om het gelaat twee maal daags met 'Cetaphil' te reinigen, in de ochtend een SPF 30 aan te brengen en in de avond een hydraterende crème. De vraag is of de positieve eindresultaten van deze studie te danken zijn aan het percentage aan retinol van 1,0% of (mede) aan het gebruik van deze aanvullende producten.

Discussiepunten

Het verschil in het effect van retinol op natuurlijke huidveroudering (intrinsiek) of photoaging (extrinsiek) is niet bekend. Binnen de studie van Kafi et al. (2007) word enkel onderzoek verricht op de natuurlijk verouderde huid. Binnen de studie van Bellemère et al. (2009) wordt onderzoek verricht op de natuurlijk verouderde huid én photoaging. Alle overige studies zijn verricht op photoaging. Uit de resultaten blijkt dat retinol bij beide vormen van huidveroudering verbetering geeft maar niet bij welke vorm retinol het nu het meest effectief is of dat het effect gelijk is. De studie van Kafi et al (2007) is verricht op de bovenarm en niet in het gelaat, dit kan niet met elkaar vergeleken worden daar het gelaat meer te lijden heeft.

Tevens zijn de langetermijneffecten van retinol niet bekend. De langste studie is verricht door Belemère et al. (2009), deze toont aan dat 0,1% retinol ten minste zesendertig weken effect heeft op huidveroudering maar niet wat de lange termijn effecten zijn.

Er is geen gouden standaard voor het meten van huidveroudering bekend. Binnen alle vijf de studies worden voor het klinisch evalueren van de huid door middel van klinische fotografie en semi-kwantitatieve schalen gehanteerd. Door dit gegeven lijken dit de meest voor de hand liggende meetinstrumenten te zijn. De uitkomstmaten van de verrichte metingen zijn niet vergelijkbaar daar de beoordeling van klinische fotografie subjectief is. Tevens zijn de semi-kwantitatieve schalen die binnen de studies gehanteerd zijn niet gelijk, ze lopen uiteen door het meten van verschillende parameters en verschillen op schaal (0-3 of 0-9). Hierdoor zijn de uitkomsten niet optimaal vergelijkbaar.

Binnen de PICO is de term 'placebo' gehanteerd als co-interventie (vergelijking). De definitie hiervan is: een stof zonder farmacologische werking die wordt voorgeschreven bij klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van een nog te beoordelen medicijn/ stof in het kader van een dubbelblind onderzoek (Jochems & Joosten, 2009). Binnen alle studies wordt een anti-aging crème met retinol toegepast en ter controle/ vergelijking dezelfde anti-aging crème maar dan zonder retinol. Deze controle crème wordt binnen de studies ook wel het 'vehiculum' of de 'placebo' genoemd. Binnen dit onderzoeksrapport is de term placebo gehanteerd. De reden hiervan is dat de termen placebo en vehiculum binnen de studies dezelfde betekenis hebben als zijnde de controle crème. De term placebo is toepasselijker voor de studies die geïnccludeerd zijn in deze literatuurstudie; ze verrichten klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van een stof in het kader van dubbelblind onderzoek (RCT's). Daarnaast is het voor de lezer prettig en duidelijker wanneer één en dezelfde term wordt gehanteerd binnen deze literatuurstudie.

De dragende crème (placebo) geeft ook resultaten, soms ook significant ten opzichte van de beginsituatie. In de meeste gevallen is de retinol crème significant aan die van de placebo crème, wat de effectiviteit van retinol aantoont. Echter speelt de dragende crème ook een belangrijke rol binnen de resultaten van de retinol crème. De werking van de dragende crème kan te danken zijn aan de glycerine en de vocht inbrengende eigenschappen waardoor de huid gehydrateerd wordt en (droogte) lijntjes worden verminderd. Tevens geldt voor de parameter pigment dat het passief lichter worden van de huid seizoenen gebonden is in de wintermaanden, dit kan het resultaat op pigment positief beïnvloeden.

Vanuit de praktijk is gekeken naar de huidig beschikbare anti-aging crèmes met retinol (bijlage 1). Hieruit blijkt dat niet alle fabrikanten een vermelding van het percentage aan retinol op hun product aangeven. De fabrikanten die dit wel vermelden geven uiteenlopende vermeldingen als: 'actieve retinol', 'ingekapseld retinol' of enkel het percentage aan retinol. Het effect bij twee verschillende crèmes die een gelijke vermelding van enkel het percentage aan retinol geven maar waar de samenstelling verschilt (ingekapseld of niet) kan het effect op de huid heel anders uitpakken. Dit betekent dat er niet blind afgegaan kan worden op de vermelding van enkel het percentage aan retinol. Dit bemoeilijkt het onderling vergelijken van de producten waardoor hier geen uitspraken over gedaan kunnen worden. Tevens geeft het voor de consument verwarring over de daadwerkelijke werking van het product.

Opvallend is dat er in de praktijk anti-aging crèmes met retinol op de markt zijn waar 4% tot 10% retinol in is verwerkt. Dit is tien keer hoger dan het hoogste percentage wat er binnen de studies van deze literatuurstudie is opgedaan, namelijk die met 1,0% retinol. Binnen de zoektocht naar literatuur zijn diverse databanken geraadpleegd maar zijn er geen studies gevonden waar dergelijke hoge percentages toegepast worden. Deze percentages zullen ongetwijfeld andere effecten en bijwerkingen aan de huid geven dan die in deze literatuurstudie zijn vermeld. Hierdoor kan er geen uitspraak gedaan worden over het effect van deze hoge percentages aan retinol in anti-aging crèmes.

Bijlage 9. Discussie Simone Worst

Binnen het hoofdstuk discussie is een samengevoegde discussie van de belangrijkste gezamenlijke discussiepunten gegeven. Hier op volgend wordt de volledige individuele discussie door de auteur S.Worst gegeven.

Afbakening

Tijdens het literatuuronderzoek bleken er diverse afgeleiden termen van retinol te zijn. Dit vroeg om een nauwkeurige screening van de onderzoeken, gekozen is om alleen de termen; enkel retinol (afkorting ROL) en 'all-trans-retinol (stabiele vorm)' te verwerken. Afgeleiden termen als; tri-retinol, retinoïnezuur (vitamine A-zuur) tretinoïne en anderen van de retinoïden familie zijn hierbij achterwegen gelaten. Om het onderzoeksrapport zo recent mogelijk te kunnen schrijven, is als limit gepubliceerd in afgelopen vijf jaar gehanteerd. Dit resulteerde in vier bruikbare RCT's. Na het verbreden van de limit; gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar is de laatste bruikbare RCT gevonden. Door de limits te beperken zijn er wellicht artikelen achter wegen gebleven, die binnen dit onderzoek een belangrijke aanvulling hadden kunnen geven.

Wegens afbakening en beperkte grootte van het onderzoeksrapport, zijn alleen de klinische studies verwerkt. De histologische studies zijn hierbij achter wegen gelaten. Daarbij zijn alleen de belangrijkste parameters; rimpels/ lijnen, elasticiteit en pigment verwerkt. Deze parameters komen tevens terug in de onderzoeksvraag. Door de histologische onderzoeken en overige parameters niet te verwerken is er wellicht belangrijke informatie achter wegen gebleven. De resultaten hadden wellicht een breder en aanvullend inzicht in het effect van retinol op onder andere het celniveau, hydratatie, huidtextuur en het algehele verbeterde beeld kunnen geven.

In alle studies wordt retinol vergeleken met een dezelfde crème zonder retinol. Wisselend in de studies word dit het 'placebo' of het 'vehiculum' genoemd. Binnen de uitwerking van het onderzoeksrapport is er gekozen om voor een duidelijk geheel, alleen de term 'placebo' te hanteren en de term 'vehiculum' achter wegen te laten. Indien beide termen waren gehanteerd had dit voor de lezer tot onnodige verwarring kunnen leiden.

Kwaliteit studies

Er zijn binnen dit literatuuronderzoek uiteindelijk vijf RCT's geïnccludeerd. De methodologische kwaliteit van de RCT's is beoordeeld aan de hand van het level of evidence. De RCT's van Kikuchi et al. (2009) en Kafi et al. (2007) scoorden ruim voldoende. De overige RCT's van Gold et al. (2013), Tucker- Samaras et al. (2009) en Bellemère et al. (2009) scoorde voldoende. Dit omdat er in de RCT's staat beschreven dat het geblindeerd is uitgevoerd en dat de patiënten niet op de hoogte waren of zij een retinol of placebo crème aan brachten. Maar er staat niet beschreven of de behandelaars en/of effectbeoordelaars geblindeerd waren. De RCT's bevatten te weinig informatie om dit te kunnen beantwoorden. Indien de behandelaars en/of effectbeoordelaars niet geblindeerd waren, zouden de resultaten positiever beschreven kunnen zijn dan dat ze daadwerkelijk waren. In de pilot studie van Gold et al. (2013) met 1% retinol wordt alleen de verbetering in percentage weergegeven. De vraag is of deze verbeteringen op toeval berust of dat de behandelaars en/of effectbeoordelaars hier invloed op hebben gehad.

Opvallend in de RCT's van Tucker- Samaras et al. (2009) en Kikuchi et al. (2013), was dat het onderzoek werd uitgevoerd door dezelfde organisatie, wellicht belanghebbende Johnson & Johnson Consumer Companies. Ditzelfde geldt voor de RCT van Gold et al. (2013) dat werd uitgevoerd door de organisatie Gold Skin Care Center. Het is hierbij de vraag of de organisatie wellicht een persoonlijke belang had bij een goed eindresultaat en de uitkomsten hierdoor wellicht positiever zijn beschreven, dan dat ze daadwerkelijk waren. Zo staat in de RCT van Gold et al. (2013) beschreven dat er naar acht weken behandeling met 1% retinol

een verbetering van 100% optreedt bij kraaienpootjes en elasticiteit,, maar de vraag is of dit echter wel reëel is.

In de RCT's zijn diverse schalen passend op de parameters gehanteerd als meetinstrument. De schalen zijn variëren in grootte van 0-3 tot 0-9. Een studie met schaal van 0-9 kan veel nauwkeuriger meten dan een studie met een schaal van 0-3. Wellicht resulteert dit zich in andere uitkomsten.

Studie design

Het design van de studies was door klinische heterogeniteit, moeilijk met elkaar te vergelijken. In vrijwel alle studies is een ander percentage retinol gehanteerd. De frequentie varieert van eenmaal daags tot driemaal daags en ook de duur van de studies is wisselend tussen de acht en zesendertig weken. Dit alle bemoeilijkt het vergelijken van de studies. Over het geheel genomen geven de resultaten aan; een hoog percentage aan retinol is effectiever dan een laag percentage, maar hoe hoger het percentage retinol des te meer risico's en bijwerkingen er waargenomen worden. Of het effect te danken is aan het hoge percentage aan retinol of dat het wellicht te danken is aan de frequentie en/of duur van de studie, is dan ook niet bekend.

De populatie in de studies waren tevens heterogeen. De leeftijd varieerde tussen de 36 en 96 jaar, wat uiteraard in andere uitkomsten resulteert. Proefpersonen van 36 jaar hebben over het geheel genomen minder rimpels en meer elasticiteit in de huid dan proefpersonen van 96 jaar. Het spreekt dan ook voor zich dat de studies met proefpersonen van 36 jaar op basis van het klinisch beeld, een hogere percentage verbetering zullen behalen op de totale ernst van huidveroudering. Naast de leeftijd was er ook verschil in afkomst, huidtype en geslacht wat wellicht ook resulteert in andere uitkomsten.

In de studies van Kafi et al. (2007), Kikuchi et al. (2009) en Bellemère et al. (2009) is het effect van retinol onderzocht op natuurlijke huidveroudering. In de studies van Gold et al. (2013) en Tucker- Samaras et al. (2009) is het effect van retinol onderzocht op photoaging. Ook dit bemoeilijkt het vergelijken van de studies, er kan niet beoordeeld worden of retinol effectiever is op natuurlijke huidveroudering of op photoaging.

In alle studies is de effectiviteit van retinol onderzocht, in vergelijking met een placebo. De resultaten van de proefpersonen met retinol waren aanzienlijk hoger, maar opmerkelijk was dat er bij het placebo in enkele gevallen ook een significante verbetering werd waargenomen ten opzichte van de beginsituatie. Hieruit blijkt dat de placebo crème ook een belangrijke bijdrage heeft op huidveroudering. De vraag is dan ook of het behaalde resultaat alleen de danken is aan het percentage retinol, of dat toch deels het placebo hier een bijdrage aan heeft geleverd.

In de RCT van Gold et al. (2013) zijn de proefpersonen geïnstrueerd om naast het dagelijks aanbrengen van 1% retinol, het gelaat zowel in de ochtend als in de avond te reinigen met Cetaphil. In de ochtend een SPF 30 en in de avond een hydraterende crème aan te brengen. De resultaten van deze studie vielen opvallend hoog uit. Of dit resultaat te danken is aan het percentage van 1% retinol of dat de aanvullende dagelijkse verzorging hierin een rol heeft gespeeld is niet bekend.

Op de markt zijn diverse anti-aging crèmes met retinol te verkrijgen. De percentages retinol variëren van 0,075% tot 10%. Tijdens de literatuurstudie zijn diverse databanken geraadpleegd, maar wetenschappelijke artikelen over hoge percentages retinol van 4% of 10% zijn hierbij niet gevonden. Welke effecten deze hoge percentages aan retinol hebben op huidveroudering, kan dan ook niet beantwoord worden. Verwacht wordt dat hogere percentages effectiever zullen zijn dan lagere percentages. Maar daar in tegen zullen hogere percentages meer huidirritatie veroorzaken ten opzichte van de lagere percentages.