

Onderzoeks- rapport

Orale oestrogeenpreparaten bij postmenopauzale vrouwen: Wat is de invloed op de huid?



Auteurs:

Marga Siegersma 1567963
Agnes Brandenburg 1568872

Klas:

H4 LC3

Datum:

19 december 2012

Plaats:

Utrecht

Begeleider:

Hania Bojanowicz
Sigrid Vorrink (co- beoordelaar)

Auteursrechten



“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij 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”.

Samenvatting

Probleemstelling: Oestrogeenpreparaten die door postmenopauzale vrouwen gebruikt worden om de verschijnselen van de postmenopauze te onderdrukken, kunnen een verhoogde kans op trombose en borstkanker geven, maar over de uitwerking van deze medicijnen op de huid wordt nauwelijks gesproken. Gezien de vergrijzing, is de verwachting dat steeds meer vrouwen langer leven nadat de menopauze heeft ingetreden. Dit in combinatie met de wens om er jonger uit te zien, is de verwachting dat huidtherapeuten meer te maken krijgen met vrouwen die orale oestrogeenpreparaten gebruiken.

Doelstelling: Een bijdrage leveren aan de kennisontwikkeling op het gebied van huidveranderingen, en de invloed van orale oestrogeenpreparaten die gebruikt worden om de klachten van de postmenopauze te verminderen.

Vraagstelling: Wat voor invloed hebben orale oestrogeenpreparaten op de huid bij vrouwen in de postmenopauze?

Materiaal en methode: Dit onderzoeksrapport bevat een beschrijvend literatuuronderzoek. De uitkomst van dit onderzoek is gevormd door middel van een gestructureerde analyse van literatuur met een zo hoog mogelijk level of evidence, wat gevonden is door een gerichte zoekstrategie in verscheidene databanken.

Resultaten: De resultaten zijn behaald uit drie RCT's en vier systematic reviews. Alle systematic reviews en twee RCT's geven aan dat orale oestrogeenpreparaten een positieve invloed op huidveroudering hebben. Eén RCT geeft een lichte daling aan in de gemeten huidstructuren.

Conclusie: Orale oestrogeenpreparaten geven verschillende effect aan de huid. Er wordt in de literatuur voornamelijk gesproken over verbeterde elasticiteit, stijging van collageen en de toegenomen dikte van de huid.

Keywoorden: Postmenopauze, orale oestrogeenpreparaten, isoflavonen, selectieve oestrogeen receptor modulators, huidveroudering.

Abstract

Problem definition: Preparations containing oestrogen, which are used by postmenopausal women to suppress postmenopausal symptoms might provide an increased risk of thrombosis and breast cancer. Not much is said about the effects of this medication on the skin. Given the aging population, it is expected that more women will live longer after menopause. Combined with the desire to always look younger, it is expected that skin therapists in the future have to deal with women taking oral oestrogen preparations.

Objective: The goal of this study is to contribute to the knowledge in the field of skin changes, and the influence of oral oestrogen preparations used for the reduction of the postmenopausal symptoms.

Research question: What influence do oral oestrogen preparations have on the skin of postmenopausal women?

Material and methods: This study provides a descriptive literature study. The outcome of this study is based on literature with the highest possible level of evidence, which is found by a targeted search strategy in various databases.

Results: The results were obtained from three RCT's and four systematic reviews. All systematic reviews and two RCT's indicate that oral oestrogen preparations have a positive influence on skin aging. One RCT indicates a slight decrease in the measured skin structures.

Conclusion: Oral oestrogen preparations give several effects on the skin. In the literature, mainly effects improved elasticity, an increase of collagen and increased thickness of the skin are discussed.

Keywords: Post menopause, oral oestrogen preparations, isoflavones, selective oestrogen receptor modulators, skin aging.

Inhoud

Inleiding	Pag. 6
▪ Achtergrond	Pag. 6
▪ Vraagstelling	Pag. 6
▪ Doelstelling	Pag. 7
▪ Definiëring centrale begrippen	Pag. 7
▪ Leeswijzer	Pag. 7
Materiaal en methode	Pag. 8
▪ Onderzoekstype en –design	Pag. 8
▪ Materiaalverzameling	Pag. 8
▫ Databanken en referenties	Pag. 8
▫ Zoektermen	Pag. 8
▫ Afbakening / limits	Pag. 8
▫ Zoekstrategie	Pag. 9
▪ Kwaliteitsbeoordeling	Pag. 10
▪ Analyse procedure	Pag. 10
▪ Datapreparatie	Pag. 10
Resultaten	Pag. 11
Discussie	Pag. 14
▪ Agnes Brandenburg	Pag. 14
▪ Marga Siegersma	Pag. 15
Conclusie	Pag. 16
Aanbevelingen	Pag. 17
Literatuurlijst	Pag. 18
Bijlagen	
▪ Bijlage 1: Zoekstrategie	Pag. 20
▪ Bijlage 2: Flowdiagram	Pag. 22
▪ Bijlage 3: Beoordelingslijsten	Pag. 23
▪ Bijlage 4: Datapreparatie	Pag. 25

Inleiding

Het uiterlijk speelt een belangrijke rol in de maatschappij. Het is volgens de huidige samenleving belangrijk om seksualiteit en sociale status uit te stralen door er jong en aantrekkelijk uit te zien (De Groot, Toonstra & van Rijswijk, 2007). Veroudering, waaronder van de huid, blijft echter doorgaan door intrinsieke factoren, zoals de verminderde talgafscheiding in de huid door afnemende androgenen en extrinsieke factoren, zoals roken en ultraviolette straling (De Groot et al., 2007; Van Vloten, Degreef, Stolz, Vermeer & Willemze, 2007).

Gezien de vergrijzing, en dus de langere levensduur, is de verwachting dat steeds meer vrouwen langer leven nadat de menopauze heeft ingetreden. Wereldwijd is de gemiddelde levensverwachting van vrouwen drastisch toegenomen. In 1950 was de levensverwachting bij vrouwen in Nederland nog 72,58 jaar, in 2011 was dit 82,85 jaar (CBS Statline, 2012).

Bij menopauzale klachten als vasomotorische klachten (opvliegers en nachtelijke transpiratieaanvallen) en vaginale klachten (jeuk, irritatie, afscheiding, droogheid en dyspareunie) kan oestrogeen vervangende therapie aanbevolen worden door artsen (Nederlands huisartsen genootschap [NHG], 2012; Shu & Maibach, 2011). Volgens Ayers, Mann & Hunter (2011) ervaren 60-70% van de vrouwen van Westerse culturen deze symptomen en zoekt 20-25% van deze vrouwen hulp bij een arts. In 2005 gebruikten 10% van deze postmenopauzale vrouwen in Engeland hormoontherapie (Ayers, Mann & Hunter, 2011).

Collageen is een belangrijk onderdeel van het menselijk bindweefsel, voornamelijk de treksterkte. Bij het ouder worden, wordt deze collageenmatrix dunner en gedesorganiseerd. Wanneer de menopauze begint, ontstaat er een sterke daling van endogene oestrogenen. Dit heeft als gevolg dat de veroudering van collageen nog sneller gaat, doordat oestrogeen betrokken is bij het moduleren van huid collageen. Het collageen wordt sneller stug, de huid wordt droger en de elasticiteit neemt af, waardoor er rimpels ontstaan (Shu & Maibach, 2011).

Achtergrond

In de literatuur wordt veel gesproken over de mogelijke bijwerkingen en gevolgen van deze oestrogeenvervangende medicijnen, zoals een verhoogde kans op veneuze trombo-embolie, mammacarcinoom, acuut myocardinfarct en CVA (NHG, 2012). Maar over de bijwerkingen op de huid wordt nauwelijks gesproken (Shah & Maibach, 2001).

Dit onderzoek richt zich op de (bij)werking van orale oestrogeenpreparaten op de huid, waaronder oestrogeen, estradiol, isoflavonen en selectieve oestrogeen receptor modulators (SERMs). Er is voor gekozen om de orale oestrogeenpreparaten in het algemeen te onderzoeken, omdat in de NHG richtlijn orale therapie wordt aanbevolen (NHG, 2012), en omdat er weinig informatie beschikbaar is over een specifiek middel. Ook worden er verschillende middelen in de praktijk voorgeschreven en hier is geen sprake van een gouden standaard (NHG, 2012).

Vraagstelling

Voor dit onderzoek is de volgende onderzoeksvraag opgesteld:

Wat voor invloed hebben orale oestrogeenpreparaten op de huid bij vrouwen in de postmenopauze?

Doel stelling

Het doel van dit onderzoek is om duidelijk aan te geven wat de effecten zijn op de huid van het gebruik van orale oestrogeenpreparaten om de klachten van de postmenopauze te verminderen. Gezien de vergrijzing, stijgt waarschijnlijk de vraag naar huidverbetering en waarschijnlijk ook het gebruik van orale oestrogeenpreparaten die de verschijnselen van de (post)menopauze onderdrukken. Sommige vrouwen gebruiken deze medicijnen jarenlang. Om de patiënt een goed advies te kunnen geven over de mogelijkheden voor huidverbetering, is het van belang dat professionals die hier mee te maken kunnen krijgen, zoals huidtherapeuten, huisartsen, apothekers, cosmetisch artsen, plastisch chirurgen en dermatologen, goed op de hoogte zijn van de (bij)werkingen van orale oestrogeenpreparaten en de patiënt een goed advies kunnen geven wanneer zij oestrogeenvervangende therapie overwegen.

Definiëring centrale begrippen

Hormoonpreparaten: Medicijn dat hormonen bevat (Van Everdingen, van den Eerenbeemt, Klazinga & Pols, 2006).

Menopauze: De laatste menstruatie in het leven van de vrouw (NHG, 2012).

Oestrogeen: Vrouwelijke hormonen die zorgen voor de vrouwelijke secundaire geslachtskenmerken. Oestrogenen worden geproduceerd in de Graafse follikel (oestron en oestradiol) en in de placenta, testis en bijnier (Van Everdingen et al., 2006).

Oestrogeenpreparaten: Medicijnen die oestrogenen bevatten (Van Everdingen et al., 2006). In dit onderzoek worden o.a. Evista, Estraderm, norethindrone acetaat (NA) i.c.m. ethinyl estradiol (EE), isoflavonen en estradiol i.c.m. didrogestrone beschreven.

Overgang: De periode van een veranderd menstruatiepatroon en de eerste menstruatievrije jaren (NHG, 2012).

Postmenopauze: De periode vanaf een jaar na de laatste menstruatie (NHG, 2012).

Leeswijzer

In de inleiding van dit onderzoek zijn de probleemomschrijving, de vraagstelling en doelstelling aan bod gekomen. In het eerste hoofdstuk 'Materiaal en methode' wordt de literatuurverkenning besproken. Hier is te lezen hoe de zoekactie tot stand is gekomen en welke eisen zijn gesteld aan de literatuur. Vervolgens wordt in het volgende hoofdstuk 'Resultaten' alle uitkomsten en resultaten van de gevonden literatuur uitgelicht. Nadien komt de discussie aan bod. Hierin vertellen de auteurs apart van elkaar hun eigen beschrijving en verantwoording van analysebeslissingen en wordt er een kritische terugblik gemaakt op de gemaakte keuzes in het onderzoeksproces. In de conclusie wordt de onderzoeksvraag beantwoord. Tot slot komen de aanbevelingen aan bod, waarin de aanbevelingen voor toekomstig onderzoek worden beschreven.

Materiaal en methode

In dit hoofdstuk is te lezen hoe de zoektocht naar geschikte literatuur tot stand is gekomen en welke eisen er aan de gevonden literatuur is gesteld. De zoekacties staan beschreven in de bijlage in een zoekschema en de gevonden literatuur is beoordeeld op kwaliteit aan de hand van vragenlijsten.

Onderzoekstype en -design

Om de onderzoeksvraag te beantwoorden is wetenschappelijke literatuur met een zo hoog mogelijk level of evidence gezocht en geanalyseerd. Binnen het onderzoek zal er gebruik worden gemaakt van zowel kwantitatieve en kwalitatieve wetenschappelijke onderzoeken.

Het onderzoeksrapport is een beschrijvende literatuurstudie. Er is voor dit onderzoekstype- en design gekozen, omdat deze methode aansluit bij de onderzoeksvraag.

Materiaalverzameling

In de onderstaande deelparagrafen staat er beschreven waar en hoe de gevonden artikelen zijn gezocht en waarom de overige artikelen zijn afgevalen. Binnen de gevonden artikelen zijn ook de literatuurlijsten gescreend om eventuele relevante, niet gevonden artikelen toch te vinden.

Databanken en referenties

Voor dit onderzoek is er gezocht op de volgende databanken:

- PubMed
- CINAHL Plus with full text
- Cochrane Library
- EMBASE
- Scopus
- Web of Science
- Google Scholar (with UBULink)

Zoektermen

Op bovenstaande databanken zijn de volgende zoektermen gebruikt en gecombineerd met AND of OR:

- Menopause
- Postmenopause
- Menopausal
- Skin
- Estrogen
- Estrogen replacement therapy
- Estrogen therapy
- Estradiol
- Isoflavones
- Selective estrogen receptor modulators
- SERM

Afbakening / limits

Om tot de gewenste informatie te komen zijn er limits opgesteld. Deze bestaan uit:

- Het onderzoek is verricht bij mensen
- Het artikel is in leesbare taal gepubliceerd (Engels, Duits, Nederlands)

- Het artikel helpt om antwoord te geven op de opgestelde hoofdvraag
- De artikelen zijn full text en kosteloos te verkrijgen

Om tot een overzichtelijk aantal hits te komen met bruikbare informatie, zijn er ook in- en exclusiecriteria opgesteld:

Inclusiecriteria:

- Vrouwen met uterus
- Vrouwen in de natuurlijke postmenopauze
- Artikelen zijn geplaatst vanaf januari 2007
- De onderzoeken zijn gedaan met orale oestrogeenpreparaten
- Het artikel voldoet ten minste aan een level of evidence niveau 6 volgens de indeling van Kuiper et al (2012) (zie tabel 1)

Exclusiecriteria:

- Onderzoeken met lokale middelen. In enkele gevallen is van deze norm afgeweken, omdat er in sommige onderzoeken lokale en systemische middelen zijn onderzocht
- Onderzoeken bij dieren
- Onderzoeken bij vrouwen waarbij sprake is van een onnatuurlijke postmenopauze
- Artikelen met een level of evidence van 7

Zoekstrategie

De manier waarop de zoektermen, limits, in- en exclusiecriteria zijn gebruikt in de zoekstrategie, is aangegeven in bijlage 1. Bij iedere zoekactie staat beschreven welke artikelen daar mee zijn gevonden.

De titel en de samenvatting van de gevonden artikelen zijn gescreend en wanneer het artikel toevoeging gaf aan dit onderzoek, is het artikel full text opgevraagd bij Hogeschool Utrecht of Universiteitsbibliotheek Utrecht. Daarna zijn alle artikelen door de auteurs van dit onderzoek uitgebreid gelezen en samengevat. Ook is het level of evidence bepaald. Het level of evidence is, zoals eerder benoemd, bepaald aan de hand van de indeling van Kuiper et al (2012), te zien in tabel 1.

Tabel 1 Indeling level of evidence

Level of evidence	Soort onderzoek
Niveau 1	Systematische review met statistische pooling (= meta-analyse)
Niveau 2	Systematische review
Niveau 3	Grote gerandomiseerde studie (RCT)
Niveau 4	Kleine RCT
Niveau 5	Gecontroleerde studie
Niveau 6	Richtlijnen en dergelijke
Niveau 7	Opinie van een geraadpleegde expert

Uit: Evidence-Based practice voor paramedici, door Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K. & de Louw, D. (2012). Den Haag: LEMMA.

In totaal zijn 25 artikelen en twee richtlijnen gevonden. Hiervan zijn zes artikelen dubbel gevonden. Van de overgebleven negentien artikelen en twee richtlijnen zijn de auteurs gescreend en alle 21 artikelen zijn opgevraagd en gelezen. Daarna zijn twaalf artikelen geëxcludeerd: één artikel was in een onleesbare taal geschreven en één artikel gaf te weinig

relevante informatie voor dit onderzoeksrapport. Drie artikelen bleken een level of evidence van zeven te hebben. Daarnaast werd er in vier artikelen onderzoek gedaan met topicale middelen en verder bleken drie RCT's al beschreven in eerder gevonden systematic reviews. Dit overzicht is in een flowdiagram weergegeven in bijlage 2.

Kwaliteitsbeoordeling

Om de kwaliteit van de artikelen te beoordelen, zijn er door een werkgroep van het EBRO-platform beoordelingslijsten opgesteld (Dutch Cochrane Centre, 2012). Alle gevonden artikelen met een level of evidence één tot en met zes zijn aan de hand van deze beoordelingslijsten beoordeeld. In bijlage 3 zijn de resultaten van deze beoordelingslijsten te vinden.

Analyse procedure

Op basis van de zoekstrategie die hierboven staat vermeld, is er op een methodische wijze naar literatuur gezocht met een zo hoog mogelijk level of evidence. De gevonden literatuur is nauwkeurig geanalyseerd en alle relevante onderzoekspublicaties zijn geïncludeerd binnen het literatuuronderzoek. Van deze onderzoekspublicaties is het level of evidence bepaald aan de hand van Kuiper, Verhoef, Cox en De Lauw (2012) (zie tabel 1), en is de kwaliteit van deze onderzoeken beoordeeld. De uitkomsten van deze beoordelingen zijn meegenomen in de conclusie van dit onderzoeksrapport.

Datapreparatie

Alle gevonden artikelen zijn verwerkt in een samenvatting schema. Deze schema's zijn te vinden in bijlage 4.

Resultaten

In dit hoofdstuk worden de resultaten uit de artikelen die geïnccludeerd zijn weergegeven. Aan de hand van het beoordelingsformulier van het CBO, zijn de artikelen beoordeeld. De resultaten die in dit hoofdstuk benoemd worden zijn verzameld uit drie RCT's van niveau drie en vier, en vier systematic reviews. Eerst worden de RCT's besproken, daarna volgen de systematic reviews.

Alle drie RCT's zijn in de onderstaande tabel 3 gezet. Deze tabel geeft de onderzoeken, het aantal deelnemers, de therapie, de duur van het onderzoek en het resultaat weer.

Tabel 2 Overzicht uitkomsten RCT's

Onderzoek	Aantal deelnemers (n =)	Therapie	Duur van onderzoek + metingen	Resultaat
Sumino et al, 2009	47	60mg Evista per dag (oraal) (n = 17) 0,72mg Estraderm M per 2 dagen (lokaal) + 2,5mg provera per dag voor 12 dagen per maand (oraal) (n = 19) Controlegroep, alleen gemeten (n = 11)	52 weken 2 meetmomenten d.m.v. Cutometer op dorsale zijde van de onderarm.	Evista en Estraderm geven een toegenomen elasticiteit van 3% van de huid. De onbehandelde groep geeft geen significante verandering.
Phillips et al, 2008	485	Placebo (n = 165) 1mg norethin-drone acetaat (NA, oraal) en 5µg ethinyl estradiol (EE, oraal) per dag (n = 162) 1mg NA en 10 µg EE per dag (n = 158)	48 weken 2 meetmomenten d.m.v. globale beoordeling door onderzoekers van gezichtsrimpels en zelfevaluatie (primair) en globale beoordeling van de huid op verslapping, uitzakking, textuur, droogheid en diepte van rimpels bepaald door huidreplica's van periorbitaal en kaak gebieden. De elasticiteit werd gemeten door getimede vervorming en terugslag door High Lightemitting Diode op de onderkaak en suborbitaal	Voor de primaire metingen d.m.v. globale beoordeling van grove en fijne lijntjes waren er vergelijkbare antwoorden voor de nul- en 1 ^e meting. Voor de secundaire metingen is een lichte daling te zien van alle parameters voor alle behandelingen. Er waren geen statistische significante verschillen tussen de NA/EE groepen en de placebogroep.

(secundair).				
Accorsi-Neto et al, 2009	30	100mg isoflavonen- rijk, geconcentreerd soja extract per dag (oraal)	26 weken 2 meetmomenten d.m.v. huidbiopt in gluteaal gebied.	Bij 23 vrouwen is de epidermale dikte verhoogd met 9,46%. Bij 21 vrouwen is de papillaire index verminderd. Bij 25 vrouwen is het collageen in de dermis verhoogd. Bij 22 vrouwen is de elasticiteit van de huid verbeterd. Bij 21 vrouwen zijn de bloedvezels verhoogd.

Alle onderzoeken zijn verricht bij vrouwen in de natuurlijke postmenopauze. De duur van de verschillende onderzoeken varieert tussen de zesentwintig weken en een jaar. Bij ieder onderzoek zijn de vrouwen in groepen verdeeld en worden er verschillende orale en lokale oestrogeenpreparaten toegediend. In het onderzoek van Sumino et al (2009), nemen alleen Japanse vrouwen deel en in de overige onderzoeken alleen blanke vrouwen. De vrouwen in het onderzoek van Sumino et al (2009), zijn verdeeld in drie groepen. Zoals ook in tabel 3 is af te lezen, kreeg elke groep een verschillende behandeling waarbij ze verschillende orale en lokale oestrogeenpreparaten kregen toegediend. De metingen, die uitgevoerd zijn op de dorsale zijde van de onderarm, geven een aanzienlijk toegenomen elasticiteit van de huid weer in de twee groepen waarin oestrogeenpreparaten zijn toegediend. De controle groep waarin geen oestrogeenpreparaten zijn gebruikt, geeft geen significante verbetering weer. Ook in het onderzoek van Accorsi- Neto et al (2009) is de elasticiteit van de huid verbeterd. De 30 vrouwen die zes maanden deelnamen uit het onderzoek van Accorsi- Neto et al (2009), zien dat de elasticiteit van de huid is verbeterd, de epidermale dikte verhoogd is, de papillaire index verminderd is en het collageen in de dermis verhoogd is. Om tot deze resultaten te komen, is er gemeten door middel van een huid biopt van 4mm in het gluteaal gebied na 6 maanden behandeling met isoflavonen. In het onderzoek van Phillips et al (2008) zijn geen verbeteringen in de huid te zien. In dit onderzoek is ethinyl estradiol gecombineerd met norethindrone acetaat. Philips et al (2008) heeft gebruik gemaakt van de meetmethode Modified Investigator Global Assessment of Wrinkling (MIGAW). Dit is een globale beoordeling van gezichtsrimpels door de onderzoekers. Daarnaast is gebruik gemaakt van een zelfevaluatie door middel van Wrinkling Severity Subscale (WSS). De metingen zijn uitgevoerd voor de start van de therapie en in week 48.

Onderzoek laat zien dat het gebruik van alleen isoflavonen een positief effect heeft op de huid. Ook het gebruik van alleen Evista heeft een gunstig effect op de huid. Een combinatie van een oraal oestrogeenpreparaat met een lokaal oestrogeenpreparaat kan ook een positief effect op de huid hebben. Dit is te zien in het onderzoek van Sumino et al (2009). In het onderzoek van Philips et al (2008) zijn twee orale oestrogeenpreparaten met elkaar gecombineerd. Hier zijn geen verbeteringen in de huid te zien. Het resultaat lijkt dus afhankelijk met welk oestrogeenpreparaat gecombineerd wordt.

Zoals te zien is in tabel 4 wordt in alle systematische reviews genoemd dat oestrogeenpreparaten een positief effect hebben op de huiddikte en de hoeveelheid collageen in de huid.

Tabel 3 Overzicht uitkomsten systematic reviews

Onderzoek	Aantal studies geïnccludeerd	Aantal studies orale toediening	Aantal studies lokale toediening	Uitkomst
Shu & Maibach, 2011	11	5	6 (waarvan 2 i.c.m. een oraal middel)	4 van de 5 therapieën met orale oestrogeenpreparaten laten een positieve uitkomst zien op de dikte van de huid. 2 studies die gedaan zijn met een combinatie van lokale en orale middelen laten een positieve uitkomst zien, evenals de 4 studies met lokale middelen.
Stevenson & Thornton, 2007	20	12	8	10 van de 12 studies naar orale oestrogeenpreparaten hebben een positieve invloed op de dikte van de huid. 7 van de 8 studies naar lokale oestrogeenpreparaten hebben een positieve uitkomst op de dikte van de huid.
Hall & Phillips, 2005	7	4	3	Alle 3 studies naar huiddikte (2 oraal, 1 lokaal) geven een positieve uitkomst. In de studies naar de hoeveelheid collageen in de huid (2 oraal, 2 combinatie, 1 lokaal) geeft 1 studie aan dat er geen verschil is gemeten in de hoeveelheid collageen. Alle andere 4 studies geven een verhoging van collageen aan.
Verdier-Sévrain, 2007	5	1	4	Alle studies meten een positief verschil in huiddikte of de hoeveelheid collageen in de huid.

In de systematic reviews van Hall & Phillips (2005), Shu & Maibach (2011), Stevenson & Thornton (2007) en Verdier-Sévrain (2007) is er geen onderscheid gemaakt tussen lokale en orale oestrogeenpreparaten. Om voor dit onderzoeksrapport de orale middelen te beoordelen, zijn deze apart vermeld in bovenstaande tabel 4. Ook in de uitkomsten zijn de lokale en orale middelen apart benoemd.

Discussie

In dit hoofdstuk worden de kritische punten beschreven ten aanzien van de wetenschappelijke onderzoeken die in de resultaten zijn geanalyseerd. Deze zijn afkomstig van het individuele perspectief van beide auteurs.

Agnes Brandenburg

In dit onderzoeksrapport geven twee van de drie beschreven RCT's aan dat orale oestrogeenpreparaten ingezet zouden kunnen worden als middel voor huidverbetering. Echter zijn deze onderzoeken bij een kleinere groep mensen verricht (in totaal 30 (Accorsi-Neto et al, 2009) en 47 (Sumino et al, 2009)) ten opzichte van het onderzoek dat een negatieve uitkomst geeft (485 proefpersonen in Phillips et al (2008)). Het level of evidence van dit laatste onderzoek is drie, van de onderzoeken met een positieve uitkomst op anti-aging is dit vier en drie. Dit betekent dat het onderzoek met negatieve uitkomst zwaarder telt dan de andere twee onderzoeken met positieve uitkomst.

Alle RCT's zijn gemeten op verschillende delen van het lichaam en is er gemeten met verschillende methodes. In het onderzoek van Phillips et al (2008) zijn er primaire en secundaire metingen in het gelaat gedaan. De uitkomst van de secundaire metingen worden slechts summier beschreven. De uitkomst van de primaire metingen worden wel uitgebreid beschreven.

In het onderzoek van Sumino et al (2009) zijn de metingen uitgevoerd aan de dorsale zijde van de rechter onderarm door middel van een Cutometer. In het onderzoek van Accorsi-Neto (2009) is er gemeten door middel van een huid punch in het gluteaal gebied en analyse daar van. Dit betekent dat er geen goed verband gelegd kan worden tussen de RCT's. Mogelijk hebben oestrogeenpreparaten op ieder lichaamsdeel een andere invloed.

Ook in de systematic reviews zijn de onderzoeken gedaan op verschillende delen van het lichaam en is er gemeten met verschillende methodes. Dit houdt in dat ook hier geen goed vergelijkbaar verband gelegd kan worden tussen de verschillende onderzoeken.

Het onderzoek van Accorsi-Neto et al (2009) heeft geen controlegroep gebruikt en hierbij gaat de berekening uit van de beginwaarden van de huid. Het onderzoek duurde 26 weken, maar in deze weken kan de huid door intrinsieke en extrinsieke factoren beïnvloedt zijn. Dit wordt niet meegenomen in het onderzoek, hierdoor kan de uitkomst een vertekend beeld geven.

In de meeste onderzoeken zijn er verschillende oestrogeenpreparaten gebruikt. Dit betekent dat er verschil kan zijn in het effect van de middelen, wat de vergelijking van de uitkomsten onbetrouwbaar maakt.

De onderzoeken zijn gedaan bij postmenopauzale vrouwen, maar de leeftijd van deze vrouwen verschilt van 44 tot 75 jaar. Wanneer een persoon 44 is, is de deze huid vaak minder verouderd dan een persoon van 75 jaar. Ook heeft deze huid 31 jaar langer extrinsieke factoren, zoals zon en roken ontvangen, wat een negatieve invloed kan hebben op de huid, waardoor het effect van oestrogeenpreparaten mogelijk minder is dan bij een jonger persoon.

In verband met het minimale aantal artikelen over dit onderwerp is de afbakening vrij algemeen gebleven. Wanneer er bijvoorbeeld één specifiek middel onderzocht had kunnen worden, was er een betere vergelijking te maken. Ook wanneer de leeftijdsgroep minder breed was geweest, zou dit invloed kunnen hebben op de uitkomst.

Er is alleen gezocht op 'free full text' artikelen. Wanneer ook betaalde artikelen waren geïnccludeerd, is het denkbaar dat er meer artikelen waren gevonden over dit onderwerp en dus de uitkomst beïnvloed zou kunnen worden.

De resultaten in dit onderzoek kunnen betekenen dat het mogelijk is dat orale oestrogeenpreparaten in de toekomst ingezet kunnen worden als anti- veroudering product. Voor huidtherapeuten, huisartsen, apothekers, cosmetisch artsen, plastisch chirurgen en dermatologen betekend dit dat zij goed op de hoogte moeten zijn over de werking en de mogelijke bijwerkingen van deze producten, zodat zij de patiënt goed kunnen adviseren over andere mogelijkheden voor anti- aging.

Marga Siegersma

Uit het onderzoek van Accorsi-Neto et al (2009), is gebleken dat het gebruik van alleen isoflavonen een positief effect op de huid geeft. Ook is gebleken uit het onderzoek van Sumino et al (2009), dat het gebruik van alleen het orale oestrogeenpreparaat Evista, een gunstig effect op de huid laat zien. In de onderzoeken van Philips et al (2008) en Sumino et al (2009) worden orale en lokale oestrogeenpreparaten met elkaar gecombineerd. Daar is te zien dat combinaties met verschillende oestrogeenpreparaten, verschillende resultaten geven. In alle onderzoeken verschilt de leeftijd van de vrouwen en de duur van de behandelingen. Bij vrouwen op een latere leeftijd, kan de huid door intrinsieke factoren (verminderde talgafscheiding) en extrinsieke factoren (zongebruik en roken) verslechterd zijn in tegenstelling tot jongere vrouwen. Dit zou invloed op de resultaten kunnen hebben.

In dit onderzoeksrapport is gebruik gemaakt van drie RCT's en vier systematic reviews. Er is onderzocht wat voor invloed orale oestrogeenpreparaten op de huid hebben bij vrouwen in de postmenopauze. In het onderzoek van Sumino et al (2009) worden ook orale oestrogeenpreparaten met lokale oestrogeenpreparaten gecombineerd. In dit onderzoek werd met een combinatie van een lokaal oestrogeenpreparaat samen met een oraal oestrogeenpreparaat een verbeterde elasticiteit van de huid gemeten. Daarnaast werd verteld waar gemeten is, maar niet welke meetmethode gebruikt is. In het onderzoek van Philips et al (2008) wordt verteld hoe er gemeten is, maar wordt niet duidelijk vermeld waar er gemeten is. Hier kan geen goed vergelijkbaar verband gelegd worden tussen de onderzoeken.

Wat opvallend is aan het onderzoek van Phillips et al (2008), is dat de vrouwen die behandeld zijn, zich al vijf tot zeven jaar in de postmenopauze bevonden. Eerder behandelen zou mogelijk een betere uitkomst geven, of alle vrouwen behandelen die zich in dezelfde fase van de postmenopauze bevinden. In het onderzoek van Sumino et al (2009), was het niet toegelaten om vrouwen minder dan één jaar in de postmenopauze, te laten deelnemen aan het onderzoek. Daarnaast werd in dit onderzoek en het onderzoek van Phillips et al (2008), rekening gehouden met de extrinsieke factoren van de proefpersonen. In de andere onderzoeken wordt hier niet naar gekeken en dit zou de uitkomst van de onderzoeken waar een positief effect op de huid te zien is, kunnen beïnvloeden.

Het is wel gebleken dat vrouwen in de postmenopauze, na het gebruiken van orale oestrogeenpreparaten, een positief effect aan de huid zien. De verschillende oestrogeenpreparaten, patiëntengroepen en de duur van de behandelingen zijn discussiepunten.

Conclusie

Op basis van de onderzoeksresultaten uit het literatuuronderzoek wordt antwoord gegeven op de onderzoeksvraag:

Wat voor invloed hebben orale oestrogeenpreparaten op de huid bij vrouwen in de postmenopauze?

Het doel van dit onderzoek was om duidelijk aan te geven wat de effecten zijn op de huid na het gebruik van orale oestrogeenpreparaten, om de klachten van de postmenopauze te verminderen. Deze doelstelling is behaald. Van de drie RCT's die in dit onderzoek gebruikt zijn, geven twee onderzoeken aan dat orale oestrogeenpreparaten een positief effect op de huid hebben. In het onderzoek van Sumino et al (2009), is de elasticiteit van de huid en de verbeterde hydratatie het voornaamste positieve effect. In het onderzoek van Accorsi-Neto et al (2009), wordt alleen gebruik gemaakt van isoflavonen. Hier is na behandeling van 26 weken een duidelijk verbeterde elasticiteit van de huid te zien. Ook zijn de bloedvezels in de huid verhoogd en is de epidermale dikte van de huid gestegen, maar de papillaire index is verminderd. Daarentegen geeft het onderzoek van Philips et al (2008) een lichte daling in huiddikte. Er zijn verder geen significante verschillen, maar de resultaten van de secundaire metingen zijn niet duidelijk beschreven.

In de vier systematic reviews wordt gesproken over het gebruik van orale en lokale oestrogeenpreparaten. Alle vier systematic reviews geven aan dat orale oestrogeenpreparaten een positieve invloed op de huid kunnen geven. Hier is te zien dat vooral de hoeveelheid collageen in de huid en de huiddikte gestegen is.

De gevonden literatuur geeft aan dat er na het gebruiken van orale oestrogeenpreparaten bij vrouwen in de postmenopauze in de meeste gevallen een positief effect aan de huid te zien is. De voornaamste positieve effecten na het gebruik van orale oestrogeenpreparaten bij vrouwen in de postmenopauze zijn: een verbeterde elasticiteit en hydratatie van de huid, het collageen in de huid is gestegen en de huiddikte van de vrouwen is toegenomen.

Aanbevelingen

Resultaten uit dit onderzoeksrapport tonen aan dat een behandeling met orale oestrogeenpreparaten bij vrouwen in de postmenopauze een positief effect aan de huid kunnen geven.

Voor een beter resultaat zou gekeken moeten worden naar de duur van de behandelingen, de grootte van de patiëntengroepen en het oestrogeenpreparaat. In de huidige onderzoeken zijn de patiëntengroepen vaak klein. Wanneer de patiëntengroep groter is, kan dit mogelijk invloed hebben op de resultaten. Ook wisselt de duur van de behandeling sterk. Wanneer een middel langer gebruikt wordt, kan dit invloed hebben op de resultaten. Verder geven verschillende oestrogeenpreparaten wisselende uitkomsten.

Daarnaast zou er gekeken moeten worden naar vrouwen die zich allemaal in dezelfde fase van de postmenopauze bevinden. Nu verschillen de vrouwen in leeftijd en in het aantal jaren dat zij zich in de postmenopauze bevinden. Dit zou een factor kunnen zijn waardoor de resultaten beïnvloed worden en minder significant zijn. Daarnaast moet er meer rekening worden gehouden met de intrinsieke factoren (verminderde talgafscheiding) en de extrinsieke factoren (roken en UV straling) die meespelen. Roken is een negatieve extrinsieke factor en kan bij de veroudering van de huid meespelen volgens De Groot et al (2007) en Van Vloten et al (2007). Wellicht kan een vergelijkend onderzoek gedaan worden tussen rokende postmenopauzale vrouwen en niet rokende postmenopauzale vrouwen.

Literatuurlijst

- Accorsi-Neto, A., Haidar, M., Simões, R., Soares-Jr, J. & Baracat, E. (2009). Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study. *Clinics*, 64, 505-510.
- Ayers, B., Mann, E. & Hunter, M. S. (2011). A randomized controlled trial of cognitive- behavioural therapy for women with problematic menopausal hot flushes: MENOS 2 trial protocol. *BMJ Open*, 1, 1-8.
- CBS Statline. (2012). Levensverwachting; geslacht en leeftijd, vanaf 1950 (per jaar). Gevonden op 13 december 2012, op <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=37360NED&D1=3&D2=I&D3=0&D4=0,50,I&HDR=G1,T&STB=G2,G3&VW=T>.
- De Groot, A. C., Toonstra, J. & van Rijswijk, E. (2007). Huidafwijkingen bij ouderen. *Bijblijven*, 23, 4-13.
- Dutch Cochrane Centre. (2012). Beoordelingsformulieren en andere downloads. Gevonden op 28 september 2012, op <http://dcc.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>.
- Hall, G. & Phillips, T. J. (2005). Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*, 53, 555-568.
- Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K. & de Louw, D. (2012). *Evidence-Based practice voor paramedici*. Den Haag: LEMMA.
- Nederlands huisartsen genootschap. (2012). *NHG-standaard De Overgang (eerste herziening)*. Utrecht: Domus Medica.
- Ortmann, O., Dören, M. & Windler, E. (2011). Hormone therapy in perimenopause and postmenopause (HT). Interdisciplinary S3 Guideline, Association of the Scientific Medical Societies in Germany AWMF 015/062-short version. *Arch Gynecol Obstet*, 284, 343-355.
- Phillips, T. J., Symons, J. & Menon, S. (2008). Does hormone therapy improve age-related skin changes in postmenopausal women? A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter study assessing the effects of norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the improvement of mild to moderate age-related skin changes in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol*, 59, 397-404.
- Shah, M. G., Maibach H. I. (2001). Estrogen and skin. *Am J Clin Dermatol*, 2 (3), 143-50.
- Shu, Y. Y. & Maibach, H. I. (2011). Estrogen and Skin Therapeutic Options. *Am J Clin Dermatol*, 5, 297-311.
- Stevenson, S. & Thornton, J. (2007). Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. *Clinical Interventions in Aging*, 2, 283-297.

Sumino, H., Ichikawa, S., Kasama, S., Takahashi, T., Humakura, H., Takayama, Y., et al. (2009). Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in postmenopausal women. *Maturitas*, 62, 53-57.

Van Everdingen, J. J. E. , van den Eerenbeemt A. M. M. , Klazinga N. S. & Pols J.(2006). *Pinkhof Geneeskundig woordenboek*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Van Vloten, W. A., Degreef, H. J., Stolz, E., Vermeer, B. J. & Willemze, R. (2007). *Dermatologie en venereologie*. Amsterdam: Elsevier Gezondheidszorg.

Verdier-Sévrain, S. (2007). Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric*, 10, 289-297.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Databank	Zoektermen	Limits	Hits	Aantal na in- en exclusiecriteria	Artikelnummer en artikelnaam in tekst	Level of evidence
PubMed	Menopause AND Skin AND Estrogen replacement therapy [MeSH]	Human, vanaf 2007	7	3	-Shu & Maibach, 2011 -Sumino et al., 2009 -Phillips, Symons & Menon, 2008	1 3 3
	Isoflavones AND Skin [MeSH]	Human, vanaf 2007, Female, Middle Aged (45+ en 45-64 jr)	4	1	-Accorsi-Neto et al., 2009	4
	Menopause AND Skin AND Estrogen replacement therapy AND Selective Estrogen Receptor Modulators [MeSH]	Vanaf 2007	2	1	-Stevenson & Thornton, 2007	2
	Estradiol AND Menopause OR Postmenopau se AND Skin [MeSH]	Niet ouder dan 10 jaar	14	1	-Hall & Phillips, 2005	2
	Estrogen AND Skin AND menopause AND Serm		28	1	-Verdier-Sévrain, 2007	2
	Estrogen therapy OR Serm AND Menopause AND Skin		23	0		
CINAHL Plus with full text	Menopause AND Skin AND Estrogen	Human, Vanaf 2007, Middle Aged (45- 64 jr)	2	0		
	Menopause AND Skin AND Estrogen therapy	Vanaf 2007	3	0		
Cochrane Library	Menopause AND Skin AND Estrogen	Vanaf 2007	1	0		

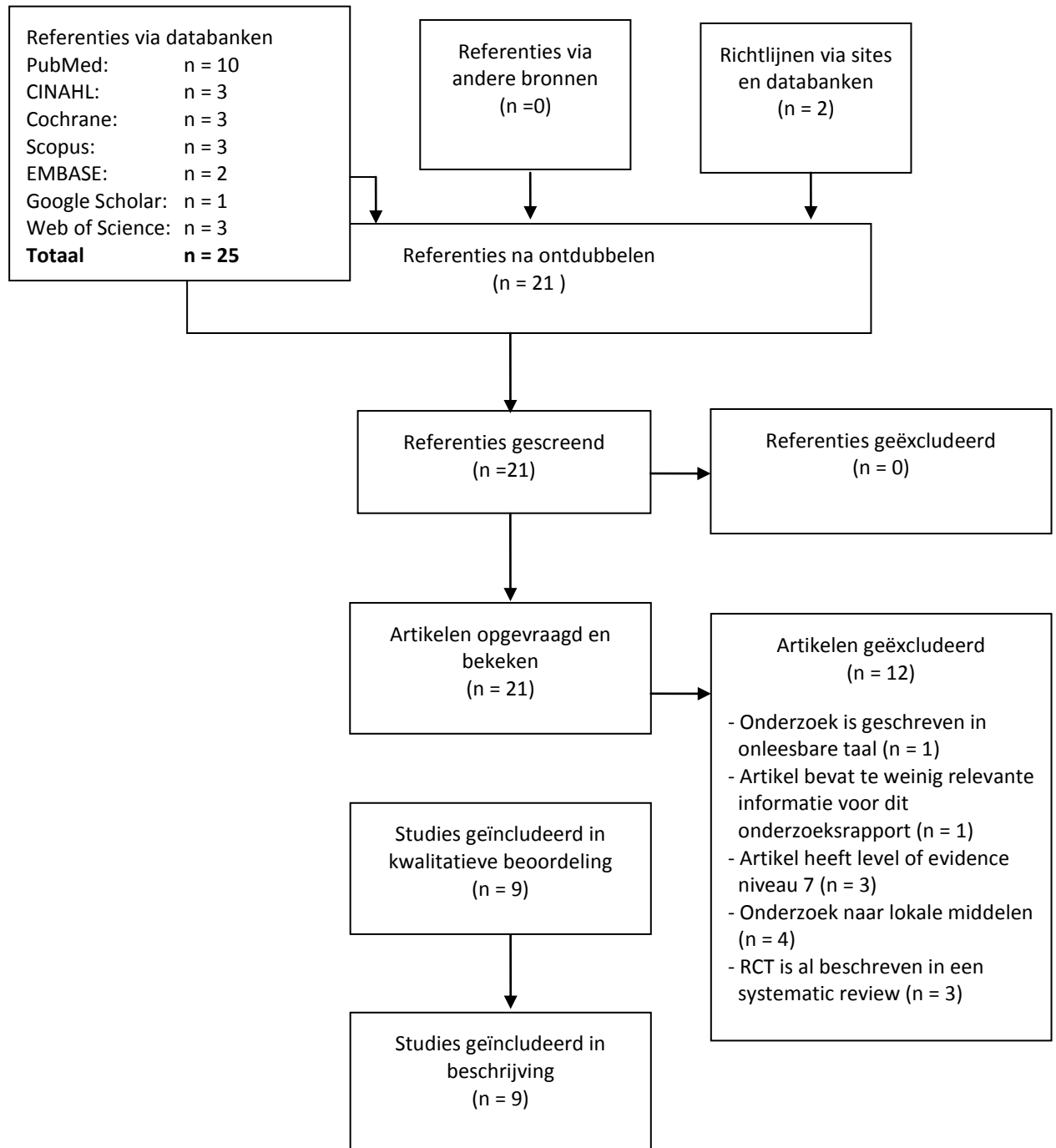
	replacement therapy					
	Menopause AND skin AND Estrogens	Vanaf 2007	0			
	Menopause AND Skin	Vanaf 2007	6	0		
Scopus	Estrogen AND Skin	Vanaf 2006	62	0		
	Estrogen AND Skin AND Menopausal	Vanaf 2007	70	1	-Ortmann, Dören & Windler, 2011	6
	Menopause OR Postmenopause AND Skin AND Hormone therapy	Article or review, Human and Female, Vanaf 2007,	4	0		
	Postmenopause AND Skin AND Estrogen therapy OR Serm	Vanaf 2007, Article or review,	112	0		
EMBASE	Menopause AND Skin AND Estrogen replacement therapy	Vanaf 2007, Humans, Female	84	1		
	Postmenopausal AND Skin AND Estrogen	Vanaf 2007	500	0		
Google Scholar (with UBULink)	Menopause AND Skin AND Hormone therapy NOT Topical – in title	Vanaf 2007	1	0		
Web of Science	Menopause AND Skin AND Hormone therapy	Gepubliceerd laatste 5 jaar, Free full text	55	0		
TOTAAL				8 +1*		

* NHG richtlijn 'De Overgang'

Bijlage 2: Flowdiagram

Uit: Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 6(6): e1000097.
doi:10.1371/journal.pmed100009

Versie aangepast aan uitvoeren literatuuronderzoek.



Bijlage 3: Beoordelingslijsten

Om de kwaliteit van de artikelen te beoordelen, zijn er door een werkgroep van het EBRO-platform beoordelingslijsten opgesteld. Alle gevonden artikelen met een level of evidence 1 tot en met 6 zijn aan de hand van deze beoordelingslijsten beoordeeld. Deze beoordelingslijsten zijn te vinden op <http://dcc.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>.

Alle systematische reviews van RCT's met een level of evidence van 1 of 2 zijn beoordeeld volgens formulier Va; voor het beoordelen van een systematische review van Randomised Controlled Trials. De antwoorden zijn samengevat in tabel 1. De vragen worden beantwoord met *ja*, *nee* of *te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden (t.w.i.)*. Vraag 9 wordt beantwoord met *voldoende*, *twijfelachtig* of *onvoldoende*.

	Vraag								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Shu & Maibach, 2011	t.w.i.	ja	t.w.i.	t.w.i.	Ja	ja	ja	ja	voldoende
Stevenson & Thornton, 2007	nee	t.w.i.	t.w.i.	t.w.i.	Nee	ja	ja	t.w.i.	twijfelachtig
Hall & Phillips, 2005	ja	t.w.i.	t.w.i.	t.w.i.	Nee	ja	ja	ja	voldoende
Verdier-Sévrain, 2007	nee	t.w.i.	t.w.i.	t.w.i.	Nee	ja	ja	t.w.i.	twijfelachtig

Tabel 1 Antwoorden formulier Va; voor het beoordelen van systematische review van RCT's

Alle gevonden Randomised Controlled Trials (RCT's) met een level of evidence van 3 of 4 zijn beoordeeld volgens formulier II; voor het beoordelen van een Randomised Controlled Trial. De antwoorden zijn samengevat in tabel 2. De antwoorden die gegeven kunnen worden zijn *ja*, *nee* of *te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden (t.w.i.)*. Vraag 9 wordt beantwoord met *voldoende*, *twijfelachtig* of *onvoldoende*.

	Vraag									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sumino et al., 2009	ja	t.w.i.	ja	t.w.i.	t.w.i.	Ja	ja	ja	ja	voldoende
Phillips et al., 2008	ja	ja	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	ja	voldoende
Accorsi-Neto et al., 2009	ja	t.w.i.	t.w.i.	t.w.i.	t.w.i.	n.v.t.	ja	ja	ja	twijfelachtig

Tabel 2 Antwoorden beoordelingsformulier II; voor het beoordelen van een RCT

Richtlijnen zijn beoordeeld aan de hand van het AGREE instrument. Deze beoordelingslijst bestaat uit 23 vragen die worden beoordeeld aan de hand van cijfers:

- 1 = Zeer oneens
 2 = Oneens
 3 = Eens
 4 = Zeer eens

Vraag	NHG, 2012	Ortmann, O., Dören, M. & Windler, E., 2011
1.	4	3
2.	3	3
3.	4	3
4.	4	4
5.	4	4
6.	4	4
7.	3	3
8.	4	4
9.	4	4
10.	4	4
11.	4	4
12.	4	4
13.	3	3
14.	3	2
15.	4	4
16.	4	4
17.	4	4
18.	4	4
19.	4	3
20.	3	2
21.	3	3
22.	4	4
23.	3	3

Tabel 4 Beoordeling richtlijnen volgens AGREE instrument

NHG-standaard De Overgang (eerste herziening). 2012.

Algemeen oordeel: *“Deze richtlijn is door de auteurs sterk aan te bevelen voor gebruik in de praktijk.”*

Hormone therapy in perimenopause and postmenopause (HT).

Interdisciplinary S3 Guideline, Association of the Scientific Medical Societies in Germany AWMF 015/062-short version. 2011.

Algemeen oordeel: *“Deze richtlijn is door de auteurs aan te bevelen voor gebruik in de praktijk.”*

Bijlage 4: Datapreparatie

Auteurs, titel, jaartal	Shu, Y. Y. & Maibach, H. I. Estrogen and skin Therapeutic options 2011
Level of evidence	1
Design	Meta-analyse
Exclusie	X
Meetmethode	X
Resultaten	Evista en Estraderm geven een toegenomen elasticiteit van 3% van de huid. De onbehandelde groep geeft geen significante verandering.
Conclusie	Oestrogeen beïnvloedt de kwaliteit van de huid en functie in vele aspecten. Het is denkbaar dat hormoon therapie ingezet kan worden voor anti-aging.
Discussie	X

Auteurs, titel, jaartal	Sumino, H., Ichikawa, S., Kasama, S., Takahashi, T., Humakura, H., Takayama, Y., et al. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in postmenopausal women 2009
Level of evidence	3
Design	Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek
Methode en deelnemers	12 maanden trial op 47 postmenopauzale Japanse vrouwen. Er is gemeten op de onderarm, omdat metingen hier gemakkelijker uit te voeren zijn en er op deze plaats minder invloed van de zon mee speelt.
Exclusie	- Vrouwen die minder dan 1 jaar geleden in de menopauze zijn gekomen - Rokers - Vrouwen met huidafwijkingen, zoals ernstige verbranding, littekens of psoriasis, actinische keratosen, huidkanker, acromegalie, sclerodermie, lupus erythemathosis, - Syndroom van Cushing (ook in verleden) - Reumatische artritis - Diabetes Mellitus - Thyroïd afwijkingen

	- Acute of chronische leveraandoeningen - Hart- en/of nier falen - Thrombo-embolische of ischemische hartafwijkingen - Hormoon aanhankelijke maligniteiten - Borstkanker - Endometrium kanker - Onverklaarbare vaginale bloeding - Gebruik of verleden van medicijnen die invloed kunnen hebben gehad op de epidermis of bindweefsel - Overmatige blootstelling aan de zon tijdens het onderzoek
Meetmethode	De elasticiteit van de huid werd gemeten met een non-invasieve computer die gekoppeld was aan een zuigapparaat met een sensor. De sensor werd verbonden met een controle kabel. Hiermee kon de huiduitzetting, het retractive vermogen en de elasticiteit van de huid gemeten worden. Alle metingen zijn door een auteur van dit artikel uitgevoerd.
Interventies	17 vrouwen (gem. leeftijd 66,4 jaar, 7,8 jaar in postmenopauze) werden met raloxifene 60mg per dag behandeld. 19 vrouwen (gem. leeftijd 56,2 jaar, 6,4 jaar in postmenopauze) werden met 17-β estradiol 0,72mg per 2 dagen, en cyclische medroxyprogesterone acetaat 2,5mg per dag behandeld over een periode van 12 maanden. 11 vrouwen (gem. leeftijd 58,1 jaar, 7,3 jaar in postmenopauze) kregen geen enkele therapie. Deze groep werd alleen gemeten.
Follow-up	Eenmalig na 12 maanden
Resultaten	Raloxifene geeft een toegenomen elasticiteit van 2,7% tot 4,1% van de huid ($P < 0,05$). De groep die behandeld werd met estradiol en cyclische medroxyprogesterone acetaat laat een toegenomen elasticiteit van 3,3% tot 6,6% van de huid zien ($P < 0,05$). De groep onbehandelde patiënten geven geen significantie verandering (verschillende waarden gemeten van -3,2% tot 6,1%).
Conclusie	Raloxifene heeft een gunstig effect op de elasticiteit van de huid die degeneratieve veranderingen ondervindt van de postmenopauze.
Discussie	Er is alleen gemeten op de huid van de onderarm, niet op de rest van het lichaam. De elastische eigenschappen van de huid zijn per mens verschillend. De elastische vezels in de huid zijn niet gemeten. Dit onderzoek betreft geen gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, omdat de groep met patiënten te klein is. In dit onderzoek hebben de auteurs geen zicht gehad op de huidverzorging van de patiënten.

Auteurs, titel, jaartal	Phillips, T. J., Symons, J. & Menon, S. Does hormone therapy improve age-related skin changes in postmenopausal women? A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter study assessing the effects of norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the improvement of mild to moderate age-related skin changes in postmenopausal women 2008
--------------------------------	---

Level of evidence	3
Design	Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek
Methode en deelnemers	48 weken durende studie op 485 vrouwen die 5 tot 7 jaar in de postmenopauze zitten. De gemiddelde leeftijd was 53,6 jaar. 95% van de vrouwen waren blank en hadden een body mass index van 26,3. Het gemiddelde follikel stimulerend hormoon niveau bij aanvang was 97,3mIU/mL, en het gemiddelde estradiol niveau bij aanvang was 27,2pg/mL. De gemiddelde score van de rimpels volgens de Investigator Global Assessment of Wrinklin score was 2,7 op een schaal van 1 tot 5. De gemiddelde rimpelscore volgens zelfbeoordeling van de patiënten was 46,8 op een schaal van 0 tot 100.
Exclusie	Patiënten die al eerder hormoontherapie hebben gehad minimaal 3 maanden van tevoren. Geschiedenis van mammacarcinoom, endometriumcarcinoom, ovariumcarcinoom of mammogram resultaten die maligniteiten laten zien. Ernstige vasomotorische symptomen. Historie van trombo-embolische voorvallen, cerebrovasculaire of coronaire arterie afwijkingen. Recente, niet gediagnosticeerde vaginale bloedingen of endometrium poliep. Abnormale uitslag van een uitstrijkje. Significante gelijktijdige aandoeningen als: - Ongecontroleerde hypertensie - Diabetes mellitus - Leveraandoeningen - Maligniteiten of chronische GI afwijkingen - Verstoorde thyroïde - Verstoorde werking van de bijnier - Nierafwijkingen - Recente galblaas afwijkingen (acuut of chronisch) - Historie met drugs gebruik of alcoholisme in de afgelopen 3 jaar. Huidafwijkingen, zoals zonbeschadigingen, brandwonden, littekens, psoriasis of andere omstandigheden die de onderzoekers zouden kunnen tegenwerken. Het gebruik van voorgeschreven systematische tretinoïne of andere tretinoïne-achtige producten die afgelopen 6 maanden zijn gebruikt, of het gebruik van topicale tretinoïne producten in de afgelopen 2 maanden. Het gebruik van topicale producten van afgelopen 2 maanden die meer dan 10% α-hydroxy zuren en/of β-hydroxy zuren bevatten. Minder dan 1 jaar geleden een diepe chemische peeling ondergaan die fenol of TCA bevatten.
Meetmethode	Primair: Globale beoordeling door de onderzoekers van gezichtsrimpels (Modified Investigator Global Assessment of Wrinkling (MIGAW)) en zelfevaluatie door middel van Wrinkling Severity Subscale (WSS) voor de start van de therapie en in week 48. Secundair: Globale beoordeling van de huid op verslapping en uitzakking in week 48, globale beoordeling van de textuur/drooghuid in week 48, patiënt evaluatie van verslapping/uitzakking en textuur/droogheid en diepte van rimpels, bepaald door beeldanalyse van de huidreplica's van periorbitale (kraaienpootjes) en kaak gebieden. De elasticiteit van de huid werd bepaald door getimede vervorming en terugslag door High Lightemitting Diode (LED) op de onderkaak en suborbitaal.
Interventies	165 vrouwen kregen placebo

	162 vrouwen kregen 1mg norethindrone acetate (NA) en 5µg ethinyl estradiol (EE) per dag 158 vrouwen kregen 1mg NA en 10µg EE per dag
Follow-up	In week 12, 24 en 48.
Resultaten	Primair: Voor de globale beoordeling met MIGAW was er voor de placebogroep en 1mg NA/ 5µg EE een gemiddelde daling van -0,18 gezien op een schaal van 1 tot 5 (P 0,9915). Voor de 1mg NA / 10 µg EE werd er een gemiddelde daling van -0,14 gezien (P 0,2816). Geen van deze resultaten zijn statistisch significant. Voor de beoordeling met de WSS werd er in de placebogroep een gemiddelde daling van -0,27 gezien, in de 1/5 groep -0,56 (P 0,9147) en in de 1/10 groep -0,59 (P 0,5785). Secundair: Er waren geen statistisch significante veranderingen in de eindmetingen (P 0,32). Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de placebo- en de HT-groepen na 48 weken in onderzoeken of subjectieve globale beoordeling van huidverslapping, textuurverslapping of droogheid. Huidreplica's en elasticiteitsmetingen gaven geen significante verandering tussen de nulmeting en week 48, met uitzondering van de schaduwen in het preorbitale gebied, waar een statistisch significante (P 0,008) is gezien. Het behandelingseffect is niet anders bij personen met een ander huidtype (P 0,83). Uitgebreide uitkomsten zijn niet beschreven. De gegevens zijn niet beïnvloedt door roken of alcohol.
Conclusie	Een lage dosis hormoontherapie gedurende 48 weken bij postmenopauzale vrouwen geeft geen significante verandering bij matige leeftijdsgebonden gezichtsveranderingen van de huid.
Discussie	Estradiol was in alle behandelgroepen groter dan 25pg/ml, terwijl niveaus onder 20pg/ml over het algemeen worden beschouwd als postmenopauzaal. Alle vrouwen waren al 5-7 jaar in de postmenopauze, eerder behandelen zou mogelijk een betere uitkomst kunnen geven.
Algemeen	Eerdere studies hebben verschillende methodologieën en meetinstrumenten met verschillende vormen, doseringen en toedieningwijzen van oestrogenen toegepast. Enkele gepubliceerde studies houden geen rekening met zon en roken.

Auteurs, titel, jaartal	Accorsi-Neto, A., Haidar, M., Simões, R., Simões, M., Soares-Jr, J. & Baracat, E. Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: A pilot study 2009
Level of evidence	4
Design	Kleine RCT
Methode en deelnemers	30 vrouwen in de postmenopauze namen deel aan het onderzoek. Ze waren allemaal ouder dan 40 jaar en hadden langer dan een jaar amenorroe ervaren en hoge bloedspiegels van gonadotrofinen.
Exclusie	X
Meetmethode	De vrouwen moesten 6 maanden, 100 mg isoflavonen slikken. Er werd een biopsie gedaan na 6 maanden van 4 mm. Deze werd genomen in

	het gluteaal gebied.
Interventies	6 maanden 100 mg isoflavonen slikken.
Follow-up	Na 6 maanden
Resultaten	Bij 23 vrouwen is de epidermale dikte verhoogd na 6 maanden, namelijk 9,46%. Daarnaast is bij 21 vrouwen de papillaire index verminderd. Het collageen in de dermis is verhoogd bij 25 vrouwen (82,2 %) en bij 22 vrouwen is de elasticiteit van de huid verbeterd. (75,8%). Bij 21 vrouwen zijn de bloedvezels aanzienlijk verhoogd. $P \leq 0,05$.
Conclusie	Na onderzoek met isoflavonen bij 30 vrouwen in de postmenopauze, is de epidermale dikte, de elasticiteit, de bloedvezels en het collageen na 6 maanden onderzoek aanzienlijk verhoogt.
Discussie	Het is het waard om in de toekomst meer onderzoek naar isoflavonetherapie te doen.

Auteurs, titel, jaartal	Stevenson, S. & Thornton, J. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs 2007
Level of evidence	2
Design	Systematisch review
Exclusie	X
Meetmethode	X
Interventies	X
Resultaten	X
Conclusie	Veranderingen die samenhangen met veroudering van de huid zijn het dunner worden van de huid, droogheid en verminderde vasculariteit. De beschermende functie van de huid kan worden aangetast. Het is duidelijk dat de huid veel invloed ondervindt van oestrogeen, maar hoe dit precies werkt is nog steeds niet duidelijk. SERMs worden ingezet als hormoontherapie bij onder andere borstkanker, maar er is nog geen onderzoek gedaan naar de bijeffecten van huiddikte, collageengehalte, elastinevezels of rimpelvorming. Er is nog geen goed onderzoek gedaan naar het gebruik van SERMs als therapie voor het bestrijden van huidveroudering. Om meer begrip te krijgen van het mechanisme van oestrogeenreactie op huidveroudering, moet er eerst duidelijker worden wat de precieze werking van oestrogeen precies is op de huid. Mogelijk kunnen SERMs dan ingezet worden als therapie voor veroudering van de huid, haargroei, huidkanker en wondgenezing.
Discussie	X
Algemeen	Beschrijving van de effecten van oestrogenen op de huid en het mechanisme waardoor oestrogenen verminderen door veroudering. Ook wordt de relevantie van oestrogeensuppletie bij postmenopauzale vrouwen en de potentiële waarde van selectieve oestrogeen receptor modulators (SERMs) als therapie voor de beschadigde huid besproken.

Auteurs, titel, jaartal	Hall, G. & Phillips, T. J. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin 2005
Level of evidence	2
Design	Systematische review
Methode en deelnemers	De effecten van een dalende oestrogeenspiegel op de huid en de effecten van oestrogeensuppletie worden beoordeeld.
Exclusie	X
Meetmethode	Verschillende onderzoeken uit het verleden naar het effect van oestrogenen, de menopauze en hormoonvervangende therapie zijn onderzocht en beschreven.
Interventies	X
Follow-up	X
Resultaten	X
Conclusie	De invloed van de oestrogeenfunctie op de huid is tot op heden onduidelijk. Wel is er bewijs dat er interactie is tussen oestrogeen en de huid door middel van receptoren. Studies suggereren dat het vochtgehalte, de dikte, veroudering en wondgenezing kunnen verbeteren met hormoonvervangende therapie, maar een groot deel van het bewijs is omstreden.
Discussie	X
Algemeen	Deze systematische review is een samenvatting van onderzoeken die in het verleden zijn gedaan naar de effecten van een dalende oestrogeenspiegel op de huid, en de effecten van oestrogeensuppletie bij vrouwen in de menopauze.

Auteurs, titel, jaartal	Verdier-Sévrain, S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators 2007
Level of evidence	2
Design	Systematische review
Exclusie	X
Interventies	Verschillende onderzoeken met systemische en lokale middelen zijn geanalyseerd, evenals SERMs.
Resultaten	Hormoontherapie heeft een positief effect op de dikte van de huid. Recente studies hebben aangetoond dat raloxifene een sterker stimulerend effect uitoefent op collageen en huidfibroblasten dan estradiol bij de postmenopauzale veranderingen van de huid.

Conclusie	Hormoontherapie kan niet worden voorgeschreven voor de behandeling tegen huidveroudering bij vrouwen in de menopauze, maar moet beschouwd worden als een extra voordeel bij het gebruik van deze therapie. Fyto-oestrogenen lijken effectief, maar de mogelijke bijwerkingen zijn niet goed onderzocht. SERMs bieden interessante mogelijkheden voor de toekomstige behandeling van huidveroudering, maar biedt op dit moment nog geen alternatief voor de behandeling van de veroudering van de huid.
Discussie	X

Auteurs, titel, jaartal	Ortmann, O., Dören, M. & Windler, E. Hormone therapy in perimenopause and postmenopause (HT) Interdisciplinary S3 Guideline, Association of the Scientific Medical Societies in Germany AWMF 015/062-short version. 2011
Level of evidence	6
Design	Verkorte versie van de Duitse interdisciplinaire richtlijn S3 over hormoontherapie in peri- en postmenopauze.
Exclusie	X
Meetmethode	Alle artikelen zijn ingedeeld naar levels of evidence volgens het Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (maart 2009).
Conclusie	De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om betrouwbare uitspraken te doen over de effecten van hormoontherapie op huidveroudering. Een vermindering van het huidverouderingsproces door hormoontherapie is niet bewezen. Hormoontherapie is niet geïndiceerd voor het verlichten van de verouderingsprocessen van de huid.
Discussie	X
Algemeen	Alle mogelijke bijwerkingen van hormoontherapie worden hier beknopt besproken.

