



Astaxanthine supplementen

*Een verborgen schat uit de zee
tegen veroudering van de huid?*

Onderzoeksartikel

Luus van Eck, 2019

AUTEURSRECHTEN

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Zij vrijwaart de Opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksartikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksartikel is, zonder toestemming van de Opleiding Huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksartikel, de Opleiding Huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

SAMENVATTING

Inleiding

Vrije radicalen spelen een grote rol in het huidverouderingsproces. Antioxidanten kunnen deze huidveroudering remmen en/of terugdraaien. Het relatief onbekende Astaxanthine antioxidant kan hierbij mogelijk effectiever worden ingezet dan frequent gebruikte antioxidant. Dit onderzoek heeft daarom tot doel meer inzicht te verkrijgen in het effect van Astaxanthine. Middels wetenschappelijk literair bewijs wordt antwoord gegeven op de volgende vraag: *“Wat is het effect van Astaxanthine-supplementen op huidverouderingsverschijnselen van volwassenen?”*. Hierbij is gespecificeerd tot rimpels, elasticiteit en huidvochtigheid.

Methode

Om de hoofdvraag van dit rapport te beantwoorden zijn gecontroleerde effectstudies verzameld via de databanken: Pubmed, Cochrane, Cinahl, Tripdatabase en Google Scholar. Relevante studies zijn geïncludeerd en beoordeeld op methodologische kwaliteit.

Resultaten

Inclusie van vier RCT's en één CCT vond plaats. Studies ($n=2$) laten na Astaxanthine-suppletie een significant lagere stijging in rimpelparameters zien dan controlegroepen ($p<.05$) en een afname in rimpelparameters ten opzichte van de beginmeting ($p<.05$). Verder tonen studies ($n=4$) na Astaxanthine-suppletie een significant lagere afname in vochtigheidsparameters dan controlegroepen ($p<.05$; $p<.01$), en een significante toename in vochtigheidsparameters ten opzichte van de beginmeting ($p<.01$) en controlegroepen ($p<.10$). Het effect op elasticiteit is niet duidelijk geworden, omdat tegenstrijdige uitkomsten zijn gemeten.

Conclusie

Het is aannemelijk dat Astaxanthine een positief effect heeft op huidverouderingsverschijnselen van Aziatische volwassenen, waardoor Astaxanthine-suppletie adviezen een toevoeging kunnen zijn voor huid verjongende behandelingen de beroepspraktijken. Vervolgonderzoek zal moeten uitwijzen of de gemeten effecten te generaliseren zijn naar de Nederlandse beroepspraktijk.

Trefwoorden: *Oxidatieve stress, Huidveroudering, Astaxanthine-supplementen*

ABSTRACT

Introduction

Free radicals play a major role in the skin aging process. Antioxidants can inhibit and/or reverse this skin aging. The relatively unknown Astaxanthin antioxidant can possibly be more effective than frequently used antioxidants. Therefore, this research aims to gain more insight into the effect of Astaxanthin. Through scientific literary evidence the following question will be answered: "*What is the effect of Astaxanthin supplements on skin aging symptoms of adults?*". This is specified to wrinkles, elasticity and moisture.

Method

In order to answer the main question of this report, controlled trials are collected through the databases: Pubmed, Cochrane, Cinahl, Tripdatabase and Google Scholar. Relevant studies were included and assessed on methodological quality.

Results

Four RCT's and one CCT were included. Studies ($n=2$) show a significant lower increase in wrinkle parameters after Astaxanthin supplementation in comparison to control groups ($p<.05$), and a decrease in wrinkle parameters compared to the initial measurement ($p<.05$). Furthermore, studies ($n=4$) show a significantly lower decrease in moisture parameters after Astaxanthin supplementation in comparison to control groups ($p<.05$; $p<.01$), and a significant increase in moisture parameters compared to the initial measurement ($p<.01$) and control groups ($p<.10$). The effect on elasticity has not become clear, because contradictory outcomes are measured.

Conclusion

It can be assumed that Astaxanthin has a positive effect on skin aging symptoms of Asian adults. Further examination will have to prove whether the measured effects can be generalized to the Dutch professional practice.

Key words: *Oxidative stress, Skin aging, Astaxanthin supplements*

INHOUD

1. Inleiding	5
2. Methode.....	7
3. Resultaten	10
4. Discussie	15
5. Conclusie.....	18
Literatuurlijst	19
Bijlage 1. PICO vraagstelling.....	21
Bijlage 2. Zoekstrings	22
Bijlage 3. Flowchart	26
Bijlage 4. Methodologische beoordeling	27
Bijlage 5. Level of Evidence	28
Bijlage 6. Data preparatie tabellen	29
Bijlage 7. Ruwe data	32

1. INLEIDING

1.1 Probleemomschrijving

Roken, milieuvervuiling en een veranderend zongedrag dragen bij aan een toenemende blootstelling van de huid aan vrije radicalen. Vrije radicalen zijn onstabiele atomen. Normaliter heeft een atoom een aantal gepaarde elektronen rondom zich heen bewegen. Een onstabiel atoom mist een elektron, waardoor het opzoek gaat naar elektronen van andere atomen (Addor, 2017). Al vanaf jongvolwassen leeftijd brengt dit proces schade aan cellen en weefsels van de huid te weeg. Hoofdzakelijk aan de extracellulaire matrix (ECM). De drie belangrijkste bouwstenen van de ECM zijn: elastine, collageen en GAGS-moleculen. Schade aan deze bouwstenen manifesteert zich in toenemende rimpelvorming en afname van huidelasticiteit- en vochtigheid (Kammeyer & Luiten, 2015).

Tegenover de toenemende blootstelling aan vrije radicalen staat een groeiende vraag naar huidverjonging. Antioxidanten kunnen hierin een uitkomst bieden. Deze moleculen zijn in staat vrije radicalen te neutraliseren en al aangedane schade te reduceren (Addor, 2017; Graf, 2008). Antioxidanten komen van nature in het lichaam voor, maar kunnen ook extern worden aangevuld (Poljsak, Dahmane & Godix, 2012). Om die reden worden ze vaak toegevoegd aan huidcosmetica. Echter mogen cosmeticaproducten antioxidant al vanaf een zeer laag percentage in hun ingrediëntenlijst vermelden, ongeacht de werkzaamheid (Yarosh, 2008). Daarnaast zijn antioxidant gevoelig voor zuurstof en licht, waardoor deze in een potje niet effectief zullen werken (Ultee, 2009a).

Het oraal innemen van antioxidant kan wellicht uitkomst bieden op de niet werkende antioxidant in cosmetica. Frequent gebruikte antioxidant in supplement vorm zijn vitamines (Poljsak et al., 2012). Wanneer echter op internet gezocht wordt naar het meest krachtige antioxidant, is het een rood-oranje kleurstof genaamd Astaxanthine (AX) die door vele websites tot superantioxidant wordt bekroond (Evans, 2012; Wholefoods magazine, 2018; Yoan, 2018). Garnalen, zalm, kreeften en flamingo's danken hun roze kleur aan het consumeren van algen en planten die deze kleurstof bevatten (Ambati, Phang, Ravi & Aswathanarayana, 2014). Desondanks worden ook in de huid gerelateerde beroepspraktijken met name de vitamines als antioxidant geadviseerd. Een mogelijke verklaring hiervoor is het beperkt beschikbaar wetenschappelijk bewijs.

1.2 Probleemstelling

AX-supplementen beschermen mogelijk krachtiger tegen oxidatieve stress dan frequent gebruikte antioxidant. Een systematisch literatuuronderzoek naar het effect van AX-suppletie op huidveroudering ontbreekt, waardoor antioxidant adviezen in de huid gerelateerde beroepspraktijken mogelijk niet optimaal zijn.

1.3 Vraagstelling

De hoofdvraag van dit onderzoeksrapport luidt daarom: *“Wat is het effect van Astaxanthine-supplementen op huidverouderingsverschijnselen van volwassenen?”*. Hiervoor zijn de volgende deelvragen opgesteld:

- Wat is het effect van Astaxanthine-supplementen op rimpels van volwassenen?

- Wat is het effect van Astaxanthine-supplementen op de huidelasticiteit van volwassenen?
- Wat is het effect van Astaxanthine-supplementen op de huidvochtigheid van volwassenen?

1.4 Doelstelling en relevantie

Dit onderzoek heeft tot doel wetenschappelijk literair bewijs samen te voegen en te analyseren, om zo meer inzicht te verkrijgen in het effect van AX-suppletie op huidveroudering van volwassenen. Mogelijk wordt hiermee een effectiever antioxidant aan het licht gebracht. Dit is relevant voor alle professionals die zich bezighouden met huid verjongende behandelingen en/of huid verjongende product adviezen. Wanneer het supplement namelijk een positief effect aantoon, kan een toenemend bewustzijn onder deze professionals bijdragen aan effectievere suppletie adviezen en zo doeltreffendere behandelresultaten. Tevens is dit onderzoek van toegevoegde waarde aan de huidige literatuur, omdat een systematische uitvoering van literair onderzoek tot op heden voor dit onderwerp nog niet is gepubliceerd.

2. METHODE

2.1 Onderzoeksdesign

Dit onderzoeksrapport betreft een beschrijvend literatuuronderzoek, waarin kwantitatieve data uit effectstudies zijn samengevoegd en geanalyseerd. Hierbij is expliciet gezocht naar wetenschappelijk bewijs uit gerandomiseerd en niet-gerandomiseerd gecontroleerde studies, omdat deze designs de hoogste bewijskracht hebben bij het onderzoekdomein van dit rapport: interventie (Scholten, Offringa, Assendelft, 2014). Een gestructureerd stappenplan is gebruikt om data systematisch te zoeken, te verzamelen, te beoordelen en uiteindelijk te presenteren.

2.2 Zoekstrategie

Allereerst is de probleemstelling van dit onderzoek zo volledig mogelijk vertaald naar een onderzoeksvraag middels de PICO-systematiek (zie *bijlage 1*). Onderdelen uit deze vraagstelling zijn vervolgens omgezet in specifieke MeSH-en vrijezoektermen (zie *tabel 1*). Een aantal van deze zoektermen zijn op meerdere woordvarianties gezocht middels het truncatie-symbool (*). Verder is er niet gezocht op zoektermen met betrekking tot 'co-intervention'. Studies die het effect van AX vergelijken met een andere interventie werden anders gemist. Van deze studies zijn uitsluitend gegevens uit de AX-groep meegenomen.

Tabel 1. MeSH- en vrijezoektermen

Patiënt	Vrije zoektermen [tiab]	MeSH
	Skin	Skin
Aging skin	Skin aging	
Aged skin		
Adult skin		
Photoaged skin		

Interventie	Vrije zoektermen [tiab]	MeSH
	Astaxanthin	
Haematococcus pluvialis		
Red algae		

Co-intervention	Vrije zoektermen [tiab]	MeSH

Outcome	Vrije zoektermen [tiab]	MeSH
	Elastic*	
	Wrinkl*	
	Skin condition	
	Skin health	
	Moistur*	
	TEWL	
	UV protect*	
	Photoprotect*	
	Oxidative stress	
Inflammation		

Overzichtstabellen van alle geformuleerde zoektermen per PICO-onderdeel

Alle MeSH- en vrije zoektermen zijn met booleaanse operatoren gecombineerd tot een zoekstring (zie bijlage 2). Gebruikmakend van deze zoekstring is in de periode van 1 augustus 2018 tot 15 november 2018 op onderstaande databanken gezocht naar relevante RCT's en CCT's. Hierbij is gelimiteerd op Nederlands en Engels geschreven studies met een publicatiedatum tussen november 2008 en november 2018.

- Pubmed
- Cinahl
- Cochrane
- Tripdatabase
- Google Scholar

2.3 Dataverzameling

Data is middels verschillende stappen verzameld. Allereerst is het verkregen aantal hits gescreend op vooraf opgestelde in- en exclusiecriteria (zie tabel 2). Vervolgens zijn relevante studies geopend en globaal doorgelezen. Hieruit volgend bruikbare studies zijn geïncludeerd en beoordeeld op methodologische kwaliteit middels de RCT-checklists en Level of Evidence classificatie (Scholten et al., 2014). Tevens zijn de belangrijkste studie gegevens samengevat in data-extractie tabellen, zodat duidelijk is welk wetenschappelijk bewijs de conclusie van dit rapport ondersteund (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg, 2007).

Tabel 2. In- en exclusiecriteria

Inclusie	Exclusie
Studies uitgevoerd op volwassen mensen	Studies waarin het afzonderlijke effect van AX niet is bepaald
Gerandomiseerd gecontroleerde studies	In vitro uitgevoerde studies
Klinisch gecontroleerde studies	Studies die niets zeggen over effect van AX op de huidvochtigheid, huidelasticiteit of rimpels

Overzichtstabel van in- en exclusiecriteria.

2.4 Data-analyse

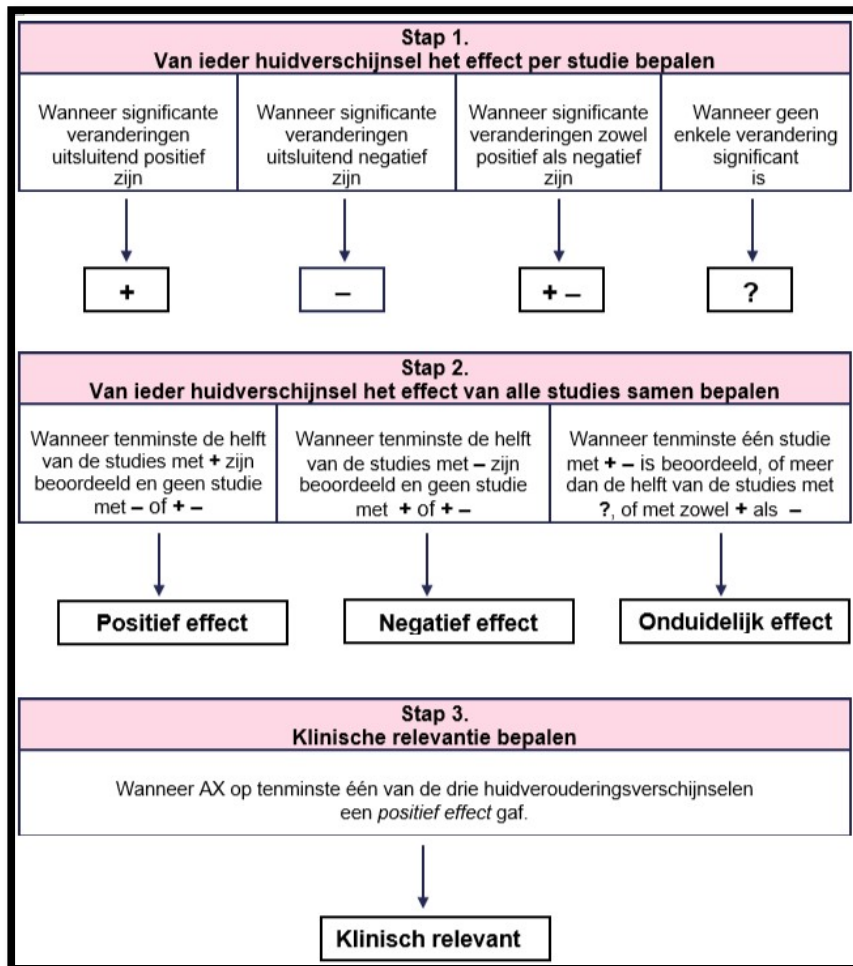
Bij het analyseren van data is uitsluitend naar uitkomstmaten gekeken die het directe effect van AX-suppletie op rimpels, elasticiteit en/of vochtigheid beschreven.

2.4.1 VERGELIJKING

Alle uitkomstwaardes betreffen verschillen ten opzichte van beginmetingen. Deze waardes zijn afgelezen of handmatig berekend met de formule: *Eindmeting – Beginmeting*. Indien er sprake was van een controlegroep is tevens het tussengroepsverschil berekend met de formule: *Controlegroep – AX-groep*.

2.4.2 KLINISCHE RELEVANTIE

Vanwege statistische heterogeniteit was het stellen van een minimale effectgrootte voor klinische relevantie niet mogelijk. Om toch te bepalen of AX-suppletie een klinisch relevant effect op de volwassen huid heeft, is een stappenplan opgesteld (zie afbeelding 1). Allereerst is van ieder huidverschijnsel het gemeten effect per studie bepaald. Deze effectrichtingen zijn tevens terug te vinden in de rechterkolom van tabel 5, 6 en 7 uit 'Hoofdstuk 3. Resultaten'. Aan de hand van deze effectrichtingen is vervolgens van ieder huidverschijnsel het effect van de studies samen bepaald. Wanneer tenminste één huidverschijnsel als positief is beoordeeld, wordt AX als klinisch relevant beschouwd.



Afbeelding 1: Stappenplan klinische relevantie.

3. RESULTATEN

3.1 Geïnccludeerde studies

Na ontdebellen van het verkregen aantal hits ($n=70$) zijn studies waarvan de titel en samenvatting aan de in- en exclusiecriteria voldeed globaal doorgelezen op relevantie ($n=7$). Uit deze selectie zijn vier RCT-studies en één CCT als bruikbaar bevonden. Deze studies zijn geïnccludeerd en op methodologische kwaliteit beoordeeld met bewijskracht A2 of B¹.

Vanwege onderlinge heterogeniteit zijn de belangrijkste studiekenmerken inzichtelijk gemaakt (zie tabel 3). Uit de studie van Phetcharat, Wongsuphasawat en Winther (2015) zijn alleen data uit de AX-groep meegenomen, omdat de vergelijkende groep een andere interventie betrof. In het onderzoek van Suganuma en collega's (2012) wordt ook vergeleken met een andere interventie, namelijk vitamine C en E. Echter, dezelfde dosering vitamines zat ook in het AX-supplement. Hierdoor kon het afzonderlijke effect van AX toch worden bepaald. Deze studie maakt tevens als enige gebruik van een significante drempelwaarde van $p < .10$. Alle overige studies van $p < .05$. Verder is uitval in geen enkele studie het gevolg van suppletie.

Tabel 3: Kenmerkentabel van geïnccludeerde studies

	Leeftijd	Geslacht	Duur	Frequentie	Interventie + n	Controle + n	Uitval	Meetinstrument	
Sugunama et al. (2012)	35 – 40 jr.	Japanse vrouwen	20 weken	1x daags Avond	Vit C+E +6 mg AX	22 Vit C+E	22	1 uit AX-groep	R: ASA-03R E: Cutometer V: Hygrometer
Tominaga et al. (2012)	20 – 60 jr.	Japanse mannen	6 weken	2x daags Ochtend en Avond	3 mg AX	18 Placebo	18	Onbekend	R: ASA-03RXD E: ASA-GP1 V: ASA-CT1/M2
Tominaga et al. (2017)	34 – 60 jr.	Japanse vrouwen	6 weken	1x daags Willekeurig	6 mg AX 12 mg AX	22 22	Placebo	21 3 uit hoge AX-groep 3 uit controle	R: Visio E: Cutometer V: ASA-CTI
Phetcharat et al. (2015)	35 – 65 jr.	Thaise mannen, vrouwen	8 weken	2x daags Ochtend en Avond	4 mg AX	17 n.v.t.		Geen	R: Visio scan E: Cutometer V: Cutometer
Ito, et al., (2018)	30 – 56 jr.	Mannen Vrouwen	9 weken	1x daags Willekeurig	4 mg AX	12 Placebo	11	1 uit AX-groep	V: Corneometer T: VAPO scan

n=aantal participanten, *R*=rimpels, *E*= elasticiteit, *V*=vochtigheid, *T*=TEWL. ASA= foto-analyse systeem.

Iedere paragraaf uit dit hoofdstuk representeert een deelvraag van het onderzoeksrapport. Elk van deze paragrafen bevat een tabel met daarin van de AX-groepen en controlegroepen de kwantitatieve verschillen ten opzichte van beginmetingen en/of elkaar. Tevens staat in de meest rechtse kolom van deze tabellen de effectrichting van iedere studie vermeld, zoals in paragraaf 2.4.2 beschreven.

¹ In bijlage 3, 4, 5, 6 en 7 staan achtereenvolgens de flowchart, kwaliteitsbeoordelingen, level of evidence, data-preparatie tabellen en ruwe data gegeven.

3.2 Het effect van AX-supplementen op rimpels

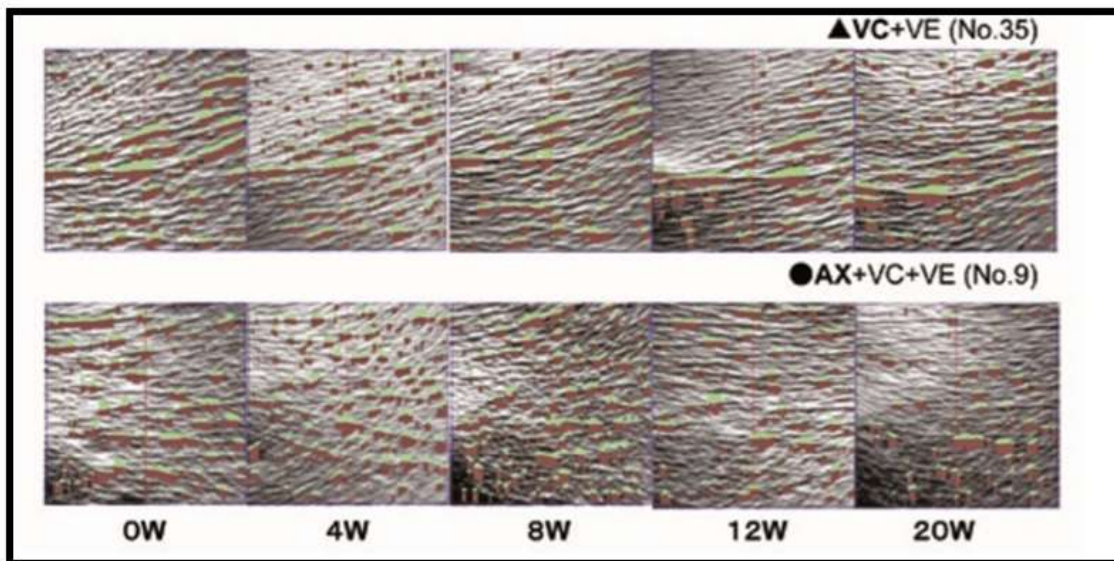
Binnen twee studies zijn significante veranderingen gemeten (zie tabel 4). In het onderzoek van Tominaga, Hongo, Karato en Yamashita (2012) werd in de AX-groep een significant ($p < .05$) lagere verslechtering van $0.20 \mu\text{m}^2$ in rimpeloppervlakte en $0.20 \mu\text{m}^3$ in rimpelvolumen gemeten in vergelijking tot de controlegroep. Verder vond in het onderzoek van Tominaga, Hongo, Fujishita, Takahashi en Adachi (2017) uitsluitend binnen de controlegroep een significante ($p < .05$) verslechtering plaats, van $16.0 \mu\text{m}$ in diepte van de diepste rimpel en $35 \mu\text{m}$ in maximale diepte van de diepste rimpel. Tenslotte werd er in het onderzoek van Phetcharat en collega's (2015) binnen de AX-groep een significante ($p < .05$) verbetering van $-3.84 \mu\text{m}$ in rimpeldiepte van alle rimpels waargenomen.

Tabel 4. Gemiddelde verandering in rimpelparameters

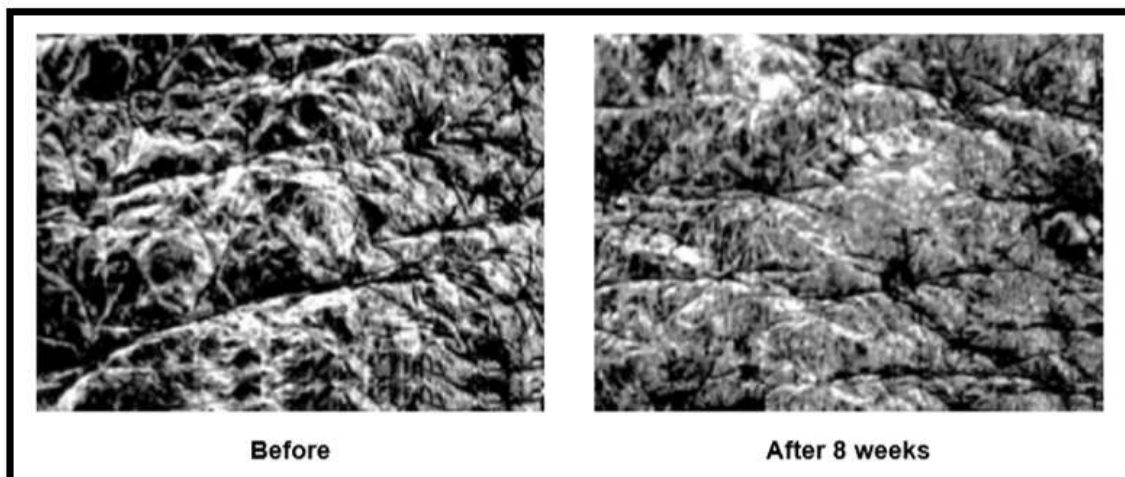
AX per dag	Referentie	Resultaten			Eenheid	Effect
		AX	Controle	Vershil		
6 mg	Suganuma et al. (2012)	0.04	0.08	0.04	μm^2	?
		8.00	18.00	10.00	μm^3	
	Tominaga et al. (2012)	1.08	1.28	0.20**	μm^2	+
		1.08	1.28	0.20**	μm^3	
		1.00	1.00	0.00	μm	
		1.01	1.01	0.00	μm	
	Tominaga et al. (2017)	1.00	1.00	0.00	%	?
		9.00	16.00**	7.00	μm	
		10.0	35.00**	25.00	μm	
	8 mg	Phetcharat et al. (2015)	-3.84**			μm
12 mg	Tominaga et al. (2017)	1.00	1.00	0.00	%	?
		4.00	16.00**	12.00	μm	
		15.00	35.00**	20.00	μm	
		4.00	11.00	7.00	μm	

μm =micrometer, μm^2 =vierkante micrometer, μm^3 =kubieke micrometer. **= $p < .05$. Geen truncatie-symbool=niet significant.

In de onderzoeken van Phetcharat en collega's (2015) en Suganuma en collega's (2012) is de huid tevens gefotografeerd. Deze foto's laten een klinische verbetering in rimpels zien (zie afbeelding 2 en 3).



Afbeelding 2: Foto van rimpels buitenste ooghoeken (Suganuma et al., 2015).



Afbeelding 3: Foto van rimpels buitenste ooghoeken (Phetcharat et al., 2012).

Tussenconclusie

De AX-groepen laten lagere stijgingen in rimpelparameters zien dan de controlegroepen en een afname in rimpelparameters ten opzichte van de beginmeting. In twee studies is dit positieve effect in tenminste één rimpelparameter significant. Het effect van AX op rimpels wijst daarom in positieve richting

Niveau 2	A2	Tominaga et al. (2012)
	B	Phetcharat et al. (2015)

3.3 Het effect van AX-supplementen op de huidelasticiteit

Drie studies hebben significante veranderingen in elasticiteit gemeten (zie tabel 5). In het onderzoek van Tominaga en collega's (2012) verbeterde de gemiddelde huidelasticiteit met 0.02% significant ($p < .05$) hoger in de AX-groep dan in de controlegroep. Verder werd in het onderzoek van Tominaga en collega's (2017) binnen de AX-groep een gemiddelde significante ($p < .01$) verbetering van 0.04 millimeter in biologische elasticiteit gemeten. Daarentegen vond er binnen deze AX-groep ook een significante ($p < .01$) verslechtering van 0.07 millimeter in visco-elasticiteit plaats. Tenslotte werd in het onderzoek van Phetcharat en collega's (2015) binnen de AX-groep een gemiddelde significante ($p < .05$) toename van 14.87 (eenheid onbekend) in huidelasticiteit gemeten.

Tabel 5. Gemiddelde verandering in elasticiteitparameters

Ax per dag	Referentie	Resultaten			Eenheid	Effect
		AX	Controle	Verskil		
6 mg	Tominaga et al. (2012)	1.02	1.00	0.02 %**	Elasticiteit	+
	Tominaga et al. (2017)	0.02	-0.02	0.04 mm	Bruto elasticiteit	+ -
		-0.07*	-0.05	0.02 mm	Visco-elasticiteit	
		0.04**	-0.04	0.08 mm	Biologische elasticiteit	
Suganuma et al. (2012)	-0.005	-0.025	0.020 mm	Onmiddellijke verplaatsing	?	
	0.055	0.020	0.035 mm	Veerkracht		
8 mg	Phetcharat et al. (2015)	14.87**			Elasticiteit	+
12 mg	Tominga et al. (2017)	0.01	-0.02	0.03 mm	Bruto elasticiteit	?
		-0.05	-0.05	0.00 mm	Visco-elasticiteit	
		0.02	-0.04	0.06 mm	Biologische elasticiteit	

mm=millimeter, %=percentage. **= $p < .05$, *= $p < .01$. Geen truncatie-symbool=niet significant.

Tussenconclusie

De AX-groepen, laten op één studie na, lagere afnames en hogere stijgingen in elasticiteitparameters zien dan de controlegroepen, of toenames in elasticiteitparameters ten opzichte van de beginmeting. In drie studies is dit positieve effect in tenminste één parameter significant. In één studie is ook een significant negatief effect gemeten. Het effect van AX op elasticiteit is daarom onduidelijk.

Niveau 1 A2 Tominaga et al. (2017), Tominaga et al. (2012)
 B Phetcharat et al. (2015)

3.4 Het effect van AX-supplementen op huidvochtigheid

Vier studies hebben significante veranderingen in huidvochtigheid gemeten (zie tabel 6). In de studie van Ito, Seki en Ueda (2018) verslechterde het vochtgehalte na blootstelling aan UVB in de AX-groep met 2.4 A.U. significant ($p < .05$) minder dan in de controlegroep. Het onderzoek van Phetcharat en collega's (2015) laat verder een significante ($p < .01$) verbetering van 11.09 A.U. in vochtgehalte zien. Ook het onderzoek van Suganuma en collega's (2012) toont na AX-suppletie een significant ($p < .10$) hogere verbetering van 27 uS in vochtgehalte aan dan de controlegroep. Verder is in het onderzoek van Tominaga en collega's (2017) uitsluitend in de controlegroep een significante ($p < .05$) verslechtering van -59.8 uS in vochtgehalte gemeten. Data uit de AX-groep ontbreekt. Tenslotte werd in het onderzoek van Tominaga en collega's (2012) een verandering in transepidermaal waterverlies (TEWL) gemeten. Dit waterverlies verbeterde binnen de AX-groep met 0.17 g/m² significant ($p < .01$) minder dan in de controlegroep.

Tabel 6. Gemiddelde verandering in huidvochtigheid

AX per dag	Referentie	Resultaten			Eenheid	Effect
		AX	Controle	Verschil		
4 mg	Ito et al.(2018)	-1.9	-4.3	-2.4**	A.U.	+
		0.0	0.0	0.0	g/m ²	
6 mg	Suganuma et al.(2012)	62	35	27***	uS	+
	Tominaga et al.(2012)	0.88	1.05	0.17*	g/m ²	+
	Tominaga et al.(2017)		-59.8**		uS	?
8 mg	Phetcharat et al.(2015)	11.09*			A.U.	+

A.U.=Arbitrary unit, uS=elektrische geleiding, g/m²=gram per vierkante meter. ***= $P < 0.10$, **= $P < 0.05$, *= $P < 0.01$. Geen truncatiesymbool=niet significant.

Tussenconclusie

De AX-groepen laten lagere afnames en hogere stijgingen in vochtigheidsparameters zien dan de controlegroepen, of toenames in vochtigheidsparameters ten opzichte van de beginmeting. In vier studies is dit positieve effect significant. Het effect van AX op de huidvochtigheid wijst daarom in positieve richting.

Niveau 2 A2 Tominaga et al. (2012)
 B Phetcharat et al. (2015), Ito et al. (2018), Suganuma et al. (2012)

4. DISCUSSIE

Resultaten omtrent AX-suppletie laten naast verbeteringen ook verslechtingen in huidverouderingsparameters zien. Wanneer deze resultaten worden vergeleken met de controlegroepen is te zien dat AX de verslechting in bijna alle parameters onderdrukt.

4.1 Vergelijking met in-vitro resultaten

Het onderdrukkende effect van AX is in overeenstemming met in-vitro resultaten. Zo toonde met AX behandelde huidfibroblasten een significante onderdrukking van het MMP1-eiwit aan (Suganuma, Nakajima, Ohtsuki, & Imokawa, 2010). Dit eiwit is verantwoordelijk voor de afbraak van elastine en collageen. Ook lieten aan UVA-blootgestelde huidfibroblasten na toevoeging van AX een significante bescherming tegen UVA geïnduceerde cel veranderingen zien (Camera et al., 2009). Tevens gaven met AX behandelde keratinocyten binnen de in-vitro studie van Tominaga en collega's (2017) na UVB-blootstelling op een dosisafhankelijke manier significant minder ontstekingsmediatoren vrij. Deze antioxiderende en anti-inflammatoire eigenschappen kunnen huidveroudering vertragen en/of reduceren. Overeenstemming met in-vitro resultaten vergroot de convergente validiteit van de resultaten uit dit onderzoeksrapport.

4.2 Kritische reflectie op onderzoeksmethodes

De geïncorporeerde studies differentiëren onderling in: AX dosering, suppletie tijdstip, onderzoek duur, meetmethode en uitkomstmaten. Deze variabelen kunnen de onderzoeksresultaten hebben beïnvloed. Hierdoor wordt het synthetiseren van resultaten bemoeilijkt, evenals het trekken van conclusies op meta-niveau.

Zo zijn in de RCT's van Tominaga en collega's (2017) en Ito en collega's (2018) geen afspraken over roken en suppletie tijdstip gemaakt. Opvallend is dat resultaten uitsluitend binnen deze studies afwijken van de rest. Tominaga en collega's (2017) hebben binnen de AX-groep namelijk een significante verslechting in visco-elasticiteit gemeten, en Ito en collega's (2018) geen verandering in transepidermaal waterverlies. Een mogelijke verklaring voor deze afwijkingen biedt het onderzoek van Okada, Ishikura en Maoka (2009). Hierin wordt beschreven dat roken de biologische eigenschappen van AX remt en dat het AX-supplement beter wordt geabsorbeerd wanneer het na een maaltijd wordt ingenomen. Hoogstwaarschijnlijk is de werking van AX binnen deze studies onderdrukt en waren resultaten positiever uitgevallen bij specifiekere protocollen. Mogelijk wordt de conclusie van dit onderzoeksrapport hierdoor onnodig negatief beïnvloed.

Tevens maakt de RCT van Tominaga en collega's (2017) als enige geen gebruik van gestandaardiseerde onderzoeksruimtes. Het onderzoek van Martini en collega's (2018) beschrijft dat de meetinstrumenten uit de studies accuraat genoeg meten om beïnvloedende huidfactoren uit te sluiten, mits er gebruik wordt gemaakt van gestandaardiseerde onderzoeksruimten en een goed opgezet studiedesign. Het ontbreken van deze ruimte heeft een verlagend effect op de betrouwbaarheid en validiteit van de resultaten uit de studie van Tominaga en collega's (2017).

Verder verschilde de RCT van Phetcharat en collega's (2015) in onderzoeklocatie met de andere geïncludeerde studies. Deze studie vond namelijk als enige plaats in Thailand. Alle overige studies in Japan. Dit kan mogelijk verklaren waarom uitsluitend in deze studie geen stijgingen in rimpelparameters, of dalingen in elasticiteit- en vochtigheidsparameters zijn waargenomen. Omgevingsfactoren hebben een grote invloed op het huidverouderingsproces (Kammeyer & Luiten, 2015). De beperkte geografische verdeling van de onderzoeklocaties heeft tevens een verlagend effect op de externe validiteit van dit onderzoeksrapport.

Ondanks klinische- en statistische heterogeniteit konden er wel betrouwbare vergelijkingen binnen de gecontroleerde studies worden gemaakt. In al deze studies werd blinding van participanten en effect-beoordelaars gewaarborgd. Hiermee kan eventuele invloed van bewuste of onbewuste kennis op resultaten worden uitgesloten. Dit heeft een verhogend effect op de bewijskracht van de conclusie.

Desalniettemin zorgen verschillende variabelen ervoor dat participanten ook onderling kunnen verschillen. Twee belangrijke variabelen zijn inname van AX-rijk voedsel en het gebruik van huid verjongende cosmetica en/of supplementen. Dit is in geen van de studies gecontroleerd, waardoor resultaten uit de AX- en controlegroepen positief beïnvloed kunnen zijn. Echter, een gelijke verdeling van deze variabelen over de groepen wordt bewerkstelligd door het gerandomiseerde studiedesign van Tominaga en collega's (2012), Tominaga en collega's (2017) en Ito en collega's (2018). Hierdoor kunnen er wel betrouwbare uitspraken worden gedaan over het effect van AX ten opzichte van controlegroepen, maar niet over de grootte van dit effect.

Ook in de niet-gerandomiseerde studie van Suganuma en collega's (2012) is heterogeniteit tussen participanten geminimaliseerd, namelijk door de gemiddelde leeftijd en huidvochtigheid gelijk over de groepen te verdelen. Desondanks kunnen vitamine E en C de werking van AX hebben beïnvloed. Dit verlaagt de geldigheid van de gemeten effecten. Over het gemeten effect van AX in deze studie kan daarom geen harde conclusie worden getrokken.

Een ander punt van kritiek zijn de kleine onderzoekspopulaties. Dit heeft niet alleen de methodologische kwaliteit van de studies verlaagd, maar mogelijk ook geleid tot vele niet-significante waardes (Scholten et al., 2014). Hierdoor kunnen niet alle binnen- en tussengroepsverschillen met zekerheid voor waar aangenomen worden. Het betreffen immers mogelijk statistische afwijkingen. Over veel positieve resultaten kunnen daarom geen waardige conclusies worden getrokken.

Het ontbreken van significantie kan mogelijk ook het gevolg zijn van gebruikte drempelwaardes voor significantie, te weten $p < .05$. De CCT van Suganuma en collega's (2012) maakt als enige gebruik van een hogere drempelwaarde ($p < .10$), omdat dit volgens de auteurs bij effectstudies naar voeding gebruikelijk is. Mogelijk waren meer resultaten significant wanneer deze drempelwaarde werd aangehouden. Getrokken conclusies binnen dit onderzoeksrapport zijn daarom wellicht te negatief.

Tenslotte is uitsluitend binnen de RCT's van Tominaga en collega's (2017) en Ito en collega's (2018) sprake van belanghebbenden. Hierdoor kan de focus liggen op het genereren van omzet bevorderende resultaten, in plaats van op het leveren van kwalitatief hoogstaand bewijs (Scholten et al., 2014). De kans op deze publicatie bias kan binnen de studie van Tominaga

en collega's (2017) niet met totale zekerheid worden uitgesloten. De studie beschrijft namelijk het effect van AX op de huidvochtigheid, zonder de daarbij horende effectgrootte. Om de conclusie bewijskracht van dit onderzoeksrapport te waarborgen is het resultaat daarom als onduidelijk bestempeld.

4.3 Reflectie op eigen onderzoeksmethode

Voor dit literatuuronderzoek is expliciet gezocht naar RCT en CCT's. Hierdoor zijn relatief weinig studies ($n=5$) gevonden. Wel heeft dit de methodologische kwaliteit van het onderzoeksrapport verhoogd. Ook is er gefocust op drie verschillende deelvragen. Dit gaf bijzonder veel data, hetgeen voor complexiteit heeft gezorgd. Daar staat tegenover dat de vele data heeft geleid tot een veelomvattend antwoord op de onderzoeksvraag. Verder heeft statistische heterogeniteit het synthetiseren van data bemoeilijkt. Hierdoor waren de vooraf ontworpen data tabellen niet meer bruikbaar. Op advies van PhD S. Vorrink (persoonlijke communicatie, 28 november 2018) zijn de tabellen van dit rapport opgesteld. Hiermee konden vooralsnog geen meta-conclusies worden getrokken, maar wel de effectrichting per studie worden bepaald. Tenslotte heeft de zoekterm '*Red algae*' geen toegevoegde waarde aan de zoekstrings geleverd. Tevens gaf de zoekterm veel onbruikbare hits op Tripdatabase. In het vervolg kan de zoekterm beter achterwege worden gelaten.

4.4 Klinische relevantie

Voorafgaand aan het onderzoek is bepaald dat AX-suppletie als klinisch relevant wordt beschouwd, wanneer het op ten minste één huidverouderingsverschijnsel een positief effect geeft². AX gaf zowel op rimpels als vochtigheid een significant positief effect in tenminste één parameter, en in geen studie een significant negatief effect. Dit maakt dat AX-suppletie een klinisch relevant effect op huidverouderingsverschijnselen heeft.

De externe validiteit van dit resultaat wordt echter verstoord, omdat alle studies plaatsvonden in Azië. Participanten verschillen in huidtype, eetgewoontes en blootstelling aan omgevingsfactoren met de onderzoekspopulatie van dit rapport. Dit maakt dat resultaten niet betrouwbaar te generaliseren zijn naar de Nederlandse bevolking (Scholten et al., 2014).

4.5 Aanbevelingen

Meer gerandomiseerd gecontroleerde placebo studies, met grotere onderzoekspopulaties, zijn aanbevolen om het effect van AX-suppletie op huidveroudering te verduidelijken. Klinische- en statische homogeniteit zijn gewenst om betrouwbare vergelijkingen te kunnen maken en uitspraken op meta-niveau te doen. Hierbij zijn strengere protocollen omtrent roken, suppletie tijdstip, inname van AX-rijk voedsel, gebruik van huid verjongende cosmetica en/of supplementen en gestandaardiseerde onderzoeksruimtes aanbevolen om de validiteit en betrouwbaarheid van de resultaten te vergroten. Vervolgonderzoek zou kunnen focussen op verschillende doseringsgroepen, om te onderzoeken of de dosis afhankelijke in-vitro resultaten bevestigd worden. Tevens is geografische uitbreiding van onderzoeklocaties van belang om resultaten extern te kunnen valideren naar een grotere en uiteenlopende bevolkingsgroep.

² Zie ijkpunten voor 'klinische relevantie' paragraaf 2.4.2.

5. CONCLUSIE

In huid gerelateerde beroepspraktijken is maar weinig bekend over het effect van AX-suppletie op huidverouderingsverschijnselen van volwassenen. Middels wetenschappelijke literair bewijs is daarom getracht onderstaande hoofdvraag te beantwoorden:

“Wat is het effect van AX-supplementen op huidverouderingsverschijnselen van volwassenen?”

Ondanks heterogeniteit wijzen resultaten uit individuele studies in grote lijnen in dezelfde richting. Dagelijkse suppletie van 6 en 8 mg AX gaf een significant onderdrukkend effect op stijgende rimpelparameters ten opzichte van controle supplementen, en een significant verbeterend effect op een rimpelparameter ten opzichte van de beginmeting. Hetzelfde geldt voor de huidvochtigheid. Dagelijkse suppletie van 4, 6 en 8 mg AX liet een significant lagere afname van vochtverlies en transepidermaal waterverlies zien dan controle supplementen. Alsmede een significant hogere toename in vochtgehalte ten opzichte van controlegroepen en de beginmeting. Het effect van AX op elasticiteit is naar aanleiding van dit onderzoek niet duidelijk geworden, omdat er tegenstrijdige uitkomsten zijn gemeten.

Het is aannemelijk dat AX een positief effect heeft op huidverouderingsverschijnselen van volwassenen met een Aziatisch huidtype. Hoogstwaarschijnlijk kan advies omtrent AX-suppletie daarom een toevoeging zijn voor verjongende behandelingen in huid gerelateerde beroepspraktijken. Vervolgonderzoek zal echter moeten uitwijzen of de gemeten effecten te generaliseren zijn naar de Nederlandse beroepspraktijk.

LITERATUURLIJST

- Addor, F. A. S. (2017). Antioxidants in dermatology. *Journal of Anais brasileiros de dermatologia*, 92(3), 356-362.
- Ambati, R. R., Phang, S. M., Ravi, S., & Aswathanarayana, R.G. (2014). Astaxanthin: Sources, Extraction, Stability, Biooical Activities and its commerical applications – a review. *Journal Marine drugs*, 12(1), 128-152.
- Camera, E., Mastrofrancesco, A., Fabbri, C., Daubrawa, F., Picardo, M., Sies, H., et al. (2009). Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes. *Expirimental dermaology*, 18(3), 222-231.
- Evans, J. (2012). AX, het super supplement tegen veroudering. Medisch dossier uitgave december 2011/2012. Geraadpleegd op 24-09-2018, van http://www.medischdossier.org/archief/jaargang_14/nummer_1/artikel_778/AX-het-supersupplement-tegen-veroudering.html
- Ito, N., Seki, S., & Ueda, F. (2018). The Protective Role of Astaxanthin for UV-Induced Skin Deterioration in Healthy People-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 10, 1-10.
- Graf, J. (2008). Antioxidants and Skin Care: The essentials. *Plastic and Reconstructive Surgery journal*, 125(1), 378-83.
- Kammeyer, A., & Luiten, R. M. (2015). Oxidation events and skin aging. *Ageing research reviews*, 21, 16-29.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, CBO (2007). Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroep leden [PDF]. Geraadpleegd op 17-09-2018, van http://www.ha-ring.nl/download/literatuur/EBRO_handl_totaal.pdf
- Martine, D., Angelino, D., Cortelazzi, C., Zavaroni, I., Bedogni, G., Musci, M., et al. (2018). Claimed effect, outcome variables and methods of measurement for health claims proposed under European community regulation. *Nutrients*, 10(1), 7.
- Okada, Y., Ishikura, M., & Maoka, T. (2009). Bioavailability of astaxanthin in Haemtococcus algal extract: the effects of timing of diet and smoking habits. *Bioscience, biotechnology and biochemie*, 73, 1928-1932
- Phetcharat, L., Wongsuphasawat, K., & Winther, K. (2015). The effectiveness of a standardized rose hip powder, containing seeds and shells of *Rosa canina*, on cell longevity, skin wrinkles, moisture, and elasticity. *Clinical interventions in aging*, 10, 1849-1856.
- Poljsak, B., Dahmane, R., & Godix, A. (2012). Skin and antioxidants. *Journal of cosmetic and lasertherapy*, 15(2), 107-113.
- Scholten, R. J. P. M. , Offringa, M. , & Assendelft, W. J. J. (2014). *Inleiding in Evidence Based Medicine*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Suganuma, K., Nakajima, H., Ohtsuki, M., & Imokawa, G. (2010). Astaxanthin

- attenuates the UVA-induced up-regulation of matrix-metalloproteinase-1 and skin fibroblast elastase in human dermal fibroblasts. *Journal of Dermatology science*, 58, 136-142
- Suganuma, K., Shiobara, M., Sato, Y., Nakanuma, C., Maekawa, T., Ohtsuki, M., et al. (2012). Anti-aging and functional improvement effects for the skin by functional foods intakes: clinical effects on skin by oral ingestion of preparations containing Astaxanthin and Vitamins C and E. *Jichi medical university journal*, 35, 25 – 33.
- Tominaga, K., Hongo, N. Karato, M. & Yamashita, E. (2012). Cosmetic benefits of astaxanthin on human subjects. *Acta biochimica polonica*, 59(1), 43-47.
- Tominaga, K., Hongo, N., Fujishita, M., Takahashi, M., & Adachi, Y. (2017). Protective effects of astaxanthin on skin deterioration. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 61(11), 33-39.
- Ultee, J. (2009). Antioxidanten in cosmetica. Geraadpleegd op 10-09-2018, van <https://www.dr-jetskeultee.nl/antioxidanten-in-cosmetica/>
- Wholefoods Magazine (2018). Astaxanthin: The Super Antioxidant. Geraadpleegd op 10 -09-2018, van <https://wholefoodsmagazine.com/supplements/features-supplements/astaxanthin-super-antioxidant/>
- Yoan. (2018). AX is één van de meest krachtige antioxidanten. Geraadpleegd op 10-09-2018, van <https://mens-en-gezondheid.infonu.nl/gezonde-voeding/75594-AX-is-een-van-de-meest-krachtige-antioxidanten.html>

BIJLAGE 1. PICO VRAAGSTELLING

Tabel 7. PICO-systematiek

Patiënt	Volwassenenhuid (18+)
Interventie	AX suppletie, minimale en/of maximale dosis niet vereist
Co-interventie	Placebo supplementen of supplementen met precies dezelfde ingrediënten als de AX groep, behalve het AX ingrediënt
Outcome	Het effect op de huid vochtigheid,- elasticiteit en/of rimpels

Overzichtstabel van de PICO onderdelen (Scholten et al., 2014).

BIJLAGE 2. ZOEKSTRINGS

De tabellen hieronder geven per databank de zoekstring met bijhorend aantal hits weer.

Tabel 8. Zoekstring Pubmed

Zoekstring	Patiënt	Intervention	Outcome	Limits			
	(((Skin[Title/Abstract]) OR Aged skin[Title/Abstract]) OR Aging skin[Title/Abstract]) OR Adult skin[Title/Abstract]) OR Photoaged skin[Title/Abstract]) OR ((Skin[MeSH Terms]) OR Skin aging[MeSH Terms])	AND	((Haematococcus pluvialis[Title/Abstract]) OR Astaxanthin[Title/Abstract]) OR Red algae[Title/Abstract]	AND	((((((((elastic*[Title/Abstract]) OR wrinkl*[Title/Abstract]) OR moistur*[Title/Abstract]) OR skin condition[Title/Abstract]) OR skin health[Title/Abstract]) OR TEWL[Title/Abstract]) OR UV protect*[Title/Abstract]) OR photoprotect*[Title/Abstract]) OR Oxidative stress[Title/Abstract]) OR inflammation[Title/Abstract]	AND	Publicatie: nov 2008 tot nov 2018 Taal: Engels
Hits	593.021	3172	647.249	26 → 4 bruikbaar			
				- Tominaga et al (2012) - Tominaga et al (2017) - Ito et al (2018) - Phetcharat et al (2015)			

Zoekstring en verkregen aantal hits

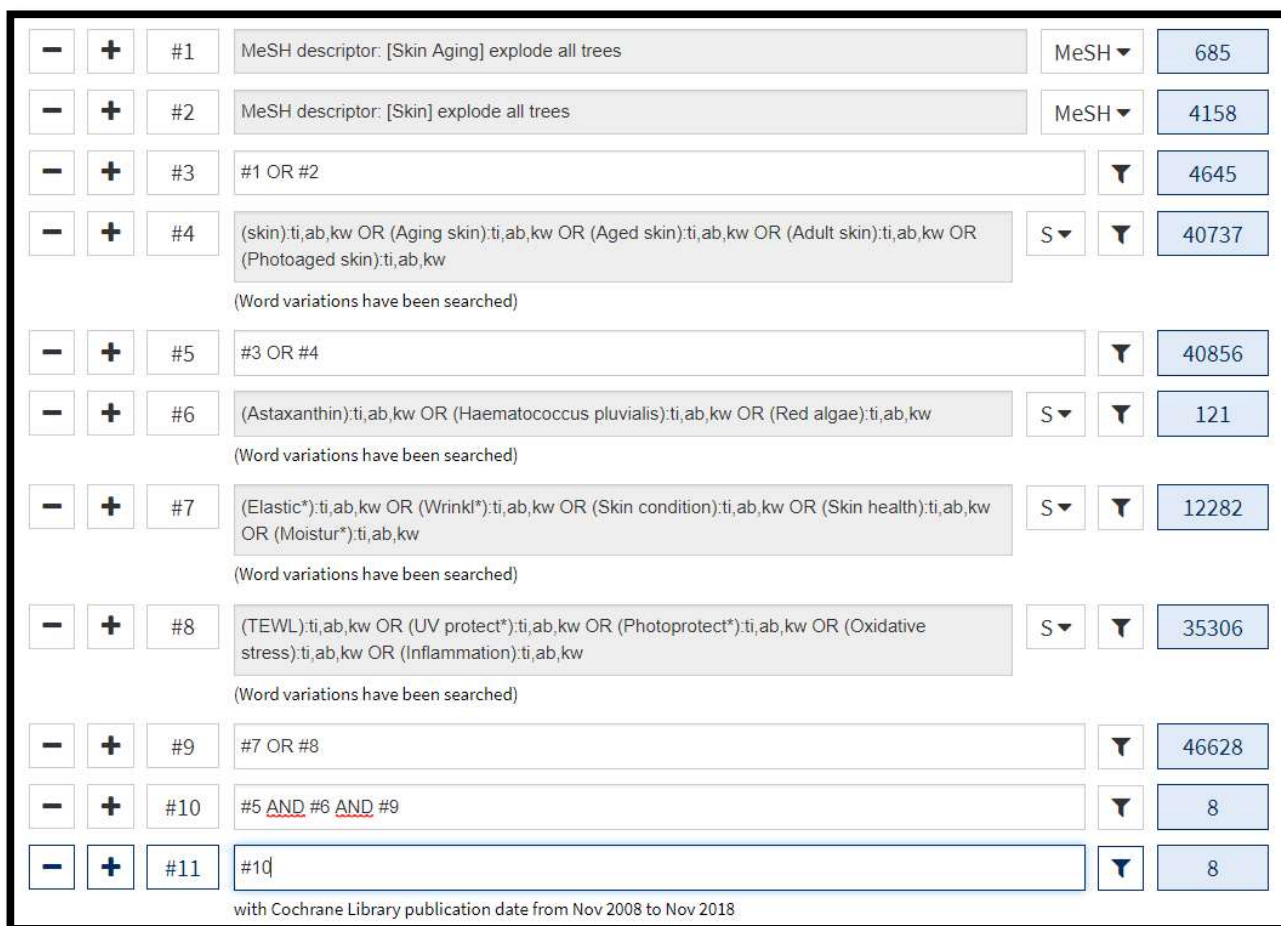
Search	Add to builder	Query	Items found
#19	Add	Search (((((((Skin[Title/Abstract]) OR Aged skin[Title/Abstract]) OR Aging skin[Title/Abstract]) OR Adult skin[Title/Abstract]) OR Photoaged skin[Title/Abstract])) OR (("Skin"[MeSH Terms]) OR "Skin aging"[MeSH Terms])) AND (((Haematococcus pluvialis[Title/Abstract]) OR Astaxanthin[Title/Abstract]) OR Red algae[Title/Abstract]) AND (((((((Elastic*[Title/Abstract]) OR Wrinkl*[Title/Abstract]) OR Moistur*[Title/Abstract]) OR Skin condition[Title/Abstract]) OR Skin health[Title/Abstract]) OR TEWL[Title/Abstract]) OR UV protect*[Title/Abstract]) OR Photoprotect*[Title/Abstract]) OR Oxidative stress[Title/Abstract]) OR Inflammation[Title/Abstract]) Sort by: Best Match Filters: Publication date from 2008/10/01 to 2018/10/01; English	26
#15	Add	Search (((((((Skin[Title/Abstract]) OR Aged skin[Title/Abstract]) OR Aging skin[Title/Abstract]) OR Adult skin[Title/Abstract]) OR Photoaged skin[Title/Abstract])) OR (("Skin"[MeSH Terms]) OR "Skin aging"[MeSH Terms])) AND (((Haematococcus pluvialis[Title/Abstract]) OR Astaxanthin[Title/Abstract]) OR Red algae[Title/Abstract]) AND (((((((Elastic*[Title/Abstract]) OR Wrinkl*[Title/Abstract]) OR Moistur*[Title/Abstract]) OR Skin condition[Title/Abstract]) OR Skin health[Title/Abstract]) OR TEWL[Title/Abstract]) OR UV protect*[Title/Abstract]) OR Photoprotect*[Title/Abstract]) OR Oxidative stress[Title/Abstract]) OR Inflammation[Title/Abstract])	29
#14	Add	Search (((((((Elastic*[Title/Abstract]) OR Wrinkl*[Title/Abstract]) OR Moistur*[Title/Abstract]) OR Skin condition[Title/Abstract]) OR Skin health[Title/Abstract]) OR TEWL[Title/Abstract]) OR UV protect*[Title/Abstract]) OR Photoprotect*[Title/Abstract]) OR Oxidative stress[Title/Abstract]) OR Inflammation[Title/Abstract]	647249
#13	Add	Search ((Haematococcus pluvialis[Title/Abstract]) OR Astaxanthin[Title/Abstract]) OR Red algae[Title/Abstract]	3172
#12	Add	Search (((((((Skin[Title/Abstract]) OR Aged skin[Title/Abstract]) OR Aging skin[Title/Abstract]) OR Adult skin[Title/Abstract]) OR Photoaged skin[Title/Abstract])) OR (("Skin"[MeSH Terms]) OR "Skin aging"[MeSH Terms]))	593021
#11	Add	Search ("Skin"[MeSH Terms]) OR "Skin aging"[MeSH Terms]	218244
#3	Add	Search (((Skin[Title/Abstract]) OR Aged skin[Title/Abstract]) OR Aging skin[Title/Abstract]) OR Adult skin[Title/Abstract]) OR Photoaged skin[Title/Abstract]	503101

Afbeelding 4. Print screen van zoekstring Pubmed.

Tabel 9. Zoekstring Cochrane

Zoekstring	Patiënt	AND	Intervention	AND	Outcome	AND	Limits
	MeSH descriptor: [Skin] explode all trees OR MeSH descriptor [Skin Aging] explode all trees OR (skin):ti,ab,kw OR (Aging skin):ti,ab,kw OR (Aged skin):ti,ab,kw OR (Adult skin):ti,ab,kw OR (Photoaged skin):ti,ab,kw		(Astaxanthin):ti,ab,kw OR (Haematococcus pluvialis):ti,ab,kw OR (Red algae):ti,ab,kw		(Elastic*):ti,ab,kw OR (Wrinkl*):ti,ab,kw OR (Skin condition):ti,ab,kw OR (Moistur*):ti,ab,kw OR (Skin health):ti,ab,kw OR (TEWL):ti,ab,kw OR (UV protect*):ti,ab,kw OR (Photoprotect*):ti,ab,kw OR (Oxidative stress):ti,ab,kw OR (Inflammation):ti,ab,kw		Publicatie: nov 2008 tot nov 2018 Taal: Engels
Hits	40.856		121		12.282		8 → 4 bruikbaar - Tominaga et al (2012) - Tominaga et al (2017) - Ito et al (2018) - Phetcharat et al (2015)

Zoekstring en verkregen aantal hits



The screenshot shows a search string builder interface with 11 steps. Each step includes a search term, a search type (MeSH or S), and the resulting number of hits. The final result is 8 hits.

Step	Search Term	Search Type	Hits
#1	MeSH descriptor: [Skin Aging] explode all trees	MeSH	685
#2	MeSH descriptor: [Skin] explode all trees	MeSH	4158
#3	#1 OR #2		4645
#4	(skin):ti,ab,kw OR (Aging skin):ti,ab,kw OR (Aged skin):ti,ab,kw OR (Adult skin):ti,ab,kw OR (Photoaged skin):ti,ab,kw	S	40737
(Word variations have been searched)			
#5	#3 OR #4		40856
#6	(Astaxanthin):ti,ab,kw OR (Haematococcus pluvialis):ti,ab,kw OR (Red algae):ti,ab,kw	S	121
(Word variations have been searched)			
#7	(Elastic*):ti,ab,kw OR (Wrinkl*):ti,ab,kw OR (Skin condition):ti,ab,kw OR (Skin health):ti,ab,kw OR (Moistur*):ti,ab,kw	S	12282
(Word variations have been searched)			
#8	(TEWL):ti,ab,kw OR (UV protect*):ti,ab,kw OR (Photoprotect*):ti,ab,kw OR (Oxidative stress):ti,ab,kw OR (Inflammation):ti,ab,kw	S	35306
(Word variations have been searched)			
#9	#7 OR #8		46628
#10	#5 AND #6 AND #9		8
#11	#10		8

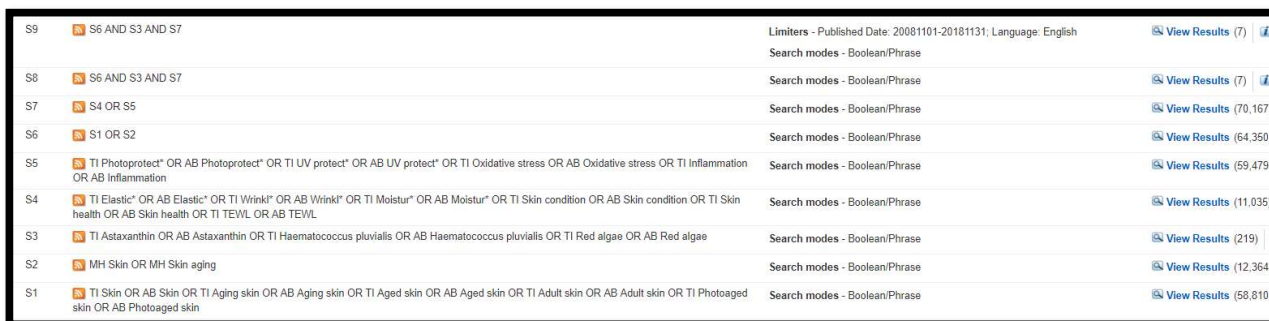
with Cochrane Library publication date from Nov 2008 to Nov 2018

Afbeelding 5. Print screen van zoekstring Cochrane

Tabel 10. Zoekstring Cinahl

	Patient		Intervention		Outcome		Limits
Zoekstring	MH skin OR MH skin aging OR TI skin OR AB skin OR TI skin aging OR AB skin aging OR TI aged skin OR AB aged skin OR TI adult skin OR AB adult skin OR TI photoaged skin OR AB photoaged skin	AND	(TI Astaxanthin OR AB Astaxanthin OR TI Haematococcus pluvialis OR AB Haematococcus pluvialis OR TI Red algae OR AB Red algae	AND	TI Elastic* OR AB Elastic* OR TI Wrinkl* OR AB Wrinkl* OR TI Skin condition OR AB Skin condition OR TI Skin health OR AB Skin health OR TI Moistur* OR AB Moistur* OR TI TEWL OR AB TEWL OR TI Photoprotect* OR AB Photoprotect* OR TI Oxidative stress OR AB Oxidative stress OR TI Inflammation OR AB Inflammation	AND	Publicatie: Nov 2008 tot Nov 2018 Taal: Engels
Hits	64.350		219		70.167		7 → 1 bruikbaar - Tominaga et al. (2012)

Zoekstring en verkregen aantal hits



S9	S6 AND S3 AND S7	Limiters - Published Date: 20081101-20181131; Language: English	View Results (7)
S8	S6 AND S3 AND S7	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (7)
S7	S4 OR S5	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (70,167)
S6	S1 OR S2	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (64,350)
S5	TI Photoprotect* OR AB Photoprotect* OR TI UV protect* OR AB UV protect* OR TI Oxidative stress OR AB Oxidative stress OR TI Inflammation OR AB Inflammation	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (59,479)
S4	TI Elastic* OR AB Elastic* OR TI Wrinkl* OR AB Wrinkl* OR TI Moistur* OR AB Moistur* OR TI Skin condition OR AB Skin condition OR TI Skin health OR AB Skin health OR TI TEWL OR AB TEWL	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (11,035)
S3	TI Astaxanthin OR AB Astaxanthin OR TI Haematococcus pluvialis OR AB Haematococcus pluvialis OR TI Red algae OR AB Red algae	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (219)
S2	MH Skin OR MH Skin aging	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (12,364)
S1	TI Skin OR AB Skin OR TI Aging skin OR AB Aging skin OR TI Aged skin OR AB Aged skin OR TI Adult skin OR AB Adult skin OR TI Photoaged skin OR AB Photoaged skin	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (58,810)

Afbeelding 6. Print screen van zoekstring Cinahl.

Tabel 11. Zoekstring Tripdatabase

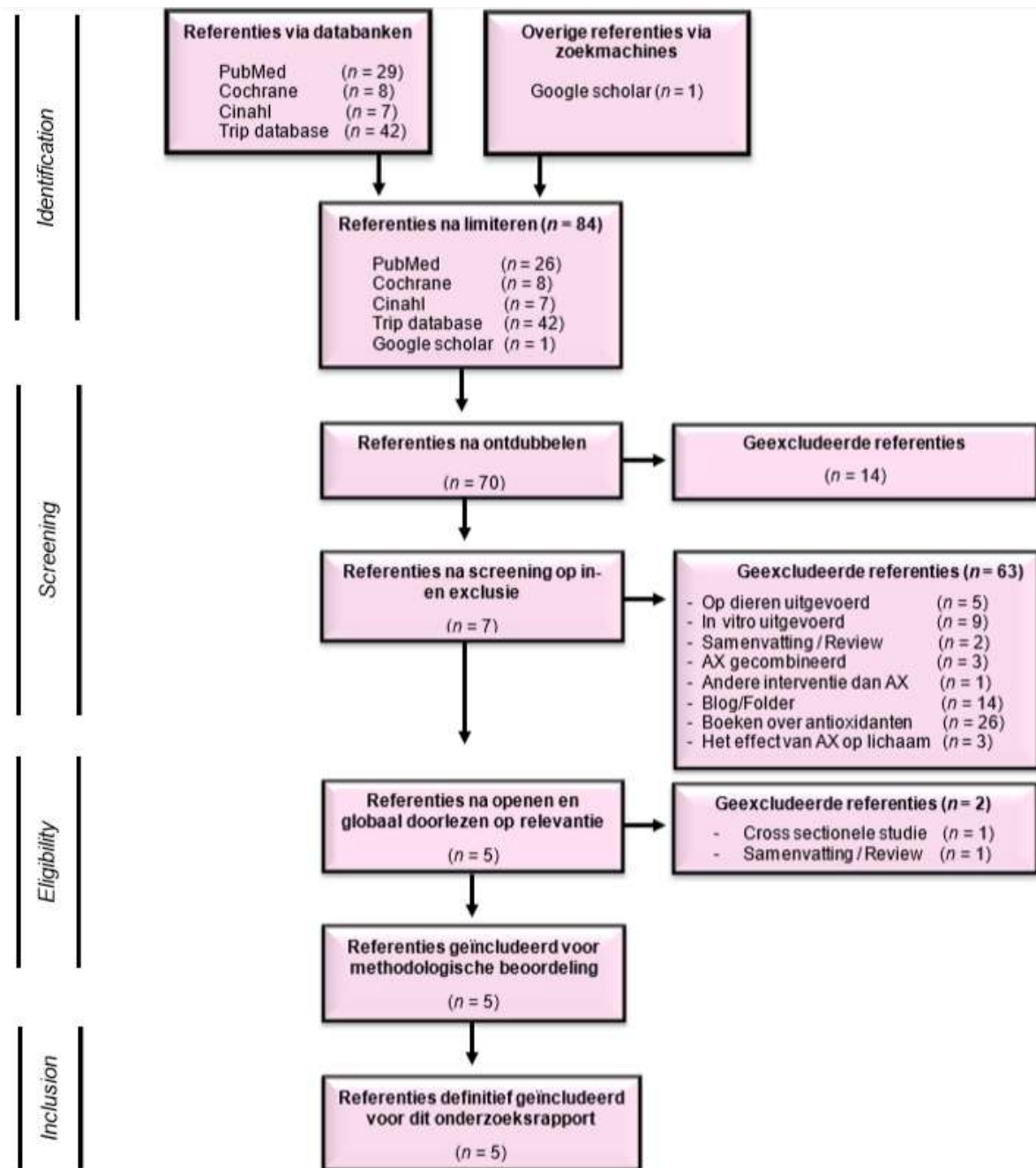
	Patiënt		Intervention		Outcome		Limits
Zoekstring	(Skin OR Skin aging OR aged skin OR Adult skin OR photoaged skin)	AND	(Astaxanthin OR Haematococcus pluvialis OR red algae)	AND	(Elastic* OR Wrinkl* OR Skin condition OR Skin health OR Moistur* OR TEWL OR UV protect* OR Photoprotect OR Oxidative stress OR Inflammation)	AND	Publicatie: Niet op gelimiteerd, omdat 2013 op deze databank als maximale limit kon worden ingesteld. Taal: Engels
Hits	165.967		488		235.408		42 → 2 bruikbaar - Tominaga et al. (2012) - Phetcharat et al. (2015)

Zoekstring en verkregen aantal hits

The screenshot shows the Trip database search interface. The search bar contains the query: (Skin OR Skin aging OR aged skin OR Adult skin OR photoaged skin) AND (Astaxanthin OR Haematococcus pluvialis OR red algae) AND (Elastic* OR Wrinkl* OR Skin condition OR Skin health OR Moistur* OR TEWL OR UV protect* OR Photoprotect OR Oxidative stress OR Inflammation). The results section shows 42 results for this query. On the right, a sidebar lists various evidence types and their counts: All Secondary Evidence (10), Systematic Reviews (0), Evidence-based Synopses (0), Guidelines (0), Regulatory Guidance (0), Key Primary Research (0), Clinical Q&A (0), Controlled Trials (2), Primary Research (6), Ongoing systematic reviews (0), Ongoing clinical trials (5), Patient decision aids (0), Patient information leaflets (2), eMedicine Consumer Health (USA) (1), Mayo Clinic (1), Blogs (5), and eTextbooks (26).

Afbeelding 7: Zoekstring en daaruit komend aantal hits.

BIJLAGE 3. FLOWCHART



BIJLAGE 4. METHODOLOGISCHE BEOORDELING

Onderstaande RCT-checklist is gebruikt om studies te beoordelen op methodologische kwaliteit. In tabel 12 staan de uitkomsten van deze checklist beschreven.

Item	+	-	?	Toepasbaarheid	Commentaar
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?				1. Overeenkomst van de patiënten in het onderzoek met de eigen patiënt(en)	
2. Was degene die patiënten insluit niet op de hoogte van de randomisatievolgorde?					
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?				2. Haalbaarheid in de eigen praktijkvoering	
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?					
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?					
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: is selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?				3. Voor en nadelen van behandeling voor de patiënt	
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?					
8. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?				4. Verwachtingen, voorkeuren en waarden van de eigen patiënt	
9. Is selectieve publicatie van uitkomsten voldoende uitgesloten?					
10. Is ongewenste invloed van sponsors/academic bias voldoende uitgesloten?					

Afbeelding 8: RCT-checklist (Scholten et al. 2014).

Tabel 12: Beoordeling van RCT's en CCT

Studie	Validiteit										Toepasbaarheid 1, 2, 3, 4	Eind oordeel
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Tominaga et al. (2017)	+	?	+	+	+	+	+	+	?	-	Op afkomst (Japans) na zijn participanten overeenkomstig Haalbaar in NL praktijk Geen nadelen	Ruim voldoende Niveau A2
Tominaga, et al. (2012)	+	?	+	+	+	?	?	+	+	+	Op afkomst (Japans) na zijn participanten overeenkomstig Haalbaar in NL praktijk Geen nadelen	Voldoende Niveau A2
Ito, et al. (2018)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	Op afkomst (Japans) na zijn participanten overeenkomstig Haalbaar in NL praktijk Geen nadelen	Goed Kleine RCT Niveau B
Phetcharat et al. (2015)	+	?	+	+	+	+	?	+	+	+	Op afkomst (Thais) na zijn participanten overeenkomstig Haalbaar in NL praktijk Geen nadelen	Ruim voldoende Kleine RCT Niveau B
Suganuma, et al. (2012)	-	X	+	+	+	+	?	+	+	+	Op afkomst (Japans) na zijn participanten overeenkomstig Haalbaar in NL praktijk Geen nadelen	Ruim voldoende Niveau B

Gegeven antwoorden: + = 'Ja' - = 'Nee', ? = 'Te weinig informatie', X = n.v.t.

BIJLAGE 5. LEVEL OF EVIDENCE

Op basis van methodologische beoordeling zijn de geïncludeerde studies naar bewijsniveau geïnclassificeerd.

Tabel 13. Indeling van methodologische kwaliteit

Tabel 6.1 Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies.			
	interventie	diagnostisch accuratesse-onderzoek	schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	gerandomiseerd dubbel-blind 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 cohortonderzoek 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 patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)	onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek
C	niet-vergelijkend onderzoek		
D	mening van deskundigen		

De linker kolom is van toepassing op studies van dit rapport (Scholten et al., 2014).

→ Tominaga et al. (2017), Tominaga et al. (2012)

→ Ito et al. (2018), Phetcharat et al. (2015), Suganuma et al. (2012)

BIJLAGE 6. DATA PREPARATIE TABELLEN

Tabel 14. Samenvattingstabel van Tominaga et al (2017)

Design + Level of Evidence	Gerandomiseerd dubbel blind parallel groep, placebo gecontroleerde studie RCT / Level A2	
Exclusie	Rimpelgradatie anders dan 2.5 tot 5.0, Mannen	
Onderzoekperiode	Augustus tot December, 16 weken	
Onderzoekspopulatie	Gezonde vrouwen ($n = 66$) tussen de 35 en 60 jr.	
Interventie groep	Groep 1: Supplement met 6 mg AX ($n = 22$) Groep 2: Supplement met 12 mg AX ($n = 22$)	
Controle groep	Identiek placebo supplement ($n = 21$)	
Uitval	Uit hoge dosering groep ($n = 3$) Uit controle groep ($n = 3$)	
Frequentie	1x daags, willekeurig	
Uitkomstmaten en meetinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rimpels buitenste ooghoeken ▪ Vochtigheid wang ▪ TEWL wang ▪ Elasticiteit wang 	Fotografie met Visia Hygrometer MPA 560 AS-CTI Cutometer
Statistische analyse	Dunnnett's test en student's t – test. Significant bij $p < 0.05$.	
Resultaten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geen verschil in rimpeloppervlakte tussen de groepen ($M=1.00$) ▪ Lagere, niet significante, stijgingen in rimpel dieptes in AX groep (min. 4.0 max. 15) t.o.v. controle groep (min 8 max 35). ▪ Significante stijging in diepte van diepste rimpel en maximale diepte diepste rimpel controle groep ($p < .05$) ▪ In beide AX groepen een stijging in bruto elasticiteit ($M=0.02$ en $M=0.01$) en biologische elasticiteit ($M=0.04$, $p < .05$ en $M=0.02$) en een daling in visco elasticiteit ($M= -0.07$ $p < .05$ en $M=-0.05$). ▪ In de controle groep een stijging in bruto elasticiteit ($M=0.04$) en een daling in visco elasticiteit ($M=0.02$) en biologische elasticiteit ($M=0.08$). Geen sprake van significantie. 	
Conclusie	De studie concludeert dat langdurige suppletie van 6 en 12 mg AX huidschade tegen gevolge van veroudering remt en schadelijke omgevingsfactoren remt vanwege de anti-inflammatoire werking.	

Tabel 15. Samenvattingstabel Tominaga et al. (2012)

Design + Level of Evidence	Dubbel blind placebo gecontroleerd gerandomiseerde studie RCT / Level A2	
Exclusie	Onbekend	
Onderzoekperiode	Oktober tot november, 6 weken	
Onderzoekspopulatie	Japanse mannen ($n = 36$) tussen de 20 en 26 jaar.	
Interventie groep	Supplement met 3 mg AX ($n = 18$)	
Controle groep	Identiek placebo supplement ($n = 18$)	
Uitval	Onbekend	
Frequentie	2 x daags, ochtend en avond	
Uitkomstmaten en meetinstrumenten	Vooraf aan meting: kamer van 20 ± 2 C en relatief luchtvochtigheid van $45 \pm 10\%$.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rimpels buitenste ooghoeken ▪ Elasticiteit buitenste ooghoeken ▪ TEWL linkerwang
Statistische analyse	Ongepaarde T toetst. Significantie bij $p < 0.05$.	
Resultaten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Significant ($p < .05$) lagere stijging in rimpel oppervlakte ($M=1.08$) en volume ($M=1.08$) t.o.v. controle groep ($M=1.28$) ▪ Verschil in rimpel dieptes tussen beide groepen nihil en niet significant ▪ Significant ($p < .05$) hogere toename in elasticiteit van kraaienpootjes ($M=1.02$) t.o.v. controle groep ($M=1.00$) ▪ Significant ($p < .05$) lagere toename in vochtigheid in de AX groep ($M=-0.88$) t.o.v. controle groep ($M=1.05$) ▪ Geen verandering in TEWL, data ontbreekt 	
Conclusie	De studie laat zien dat het 2 maal daagse inname van 6 mg astaxanthine de epidermale en dermale huidlagen verbeterd, waardoor toename van rimpels en afname van huid elasticiteit - en hydratatie wordt verminderd.	

Tabel 16. Samenvattingstabel van Ito et al. (2018)

Design + Level of Evidence	Gerandomiseerd dubbel blind placebo gecontroleerde studie Kleine RCT / Level B
Exclusie	Zongevoeligheid, huidaanroening, licht gevoelige medicatie, alcoholisme of drugs verleden, zwanger, voeding of medicijnen slikken die de huidkleur beïnvloeden, voedselallergie, lever, orgaan problemen, AX-rijke voeding of voeding, supplementen en/of medicijnen met zelfde werking als AX
Onderzoekperiode	Oktober tot December 9 weken
Onderzoekpopulatie	Japane mannen en vrouwen ($n = 23$) 30 tot 60 jaar. Huidtype 2 of 3 en MED waarde van 2, 3 of 4 punten.
Interventie groep	Supplement met 4 mg AX ($n = 12$)
Controle groep	Identiek placebo supplement ($n = 11$)
Uitval	Uit AX-groep ($n = 1$)
Frequentie	1 maal daags, willekeurig
Uitkomstmaten en meetinstrumenten	Vooraf in speciale gestandaardiseerde kamer van 21 graden en luchtvochtigheid van 50 + 5% <ul style="list-style-type: none"> TEWL rug na 1.23 MED VAPo scan Vochtgehalte rug na 1.23 MED Corneometer
Statistische analyse	Ongepaarde T test en IBM SPSS statistiek software. Significant bij $p < 0.05$.
Resultaten	<ul style="list-style-type: none"> Significant lagere afname van huidhydratatie ($M = -1.9$) t.o.v. controle groep ($M = 14.9$) Geen verandering in TEWL beide groepen
Conclusie	Dagelijkse inname van 4 mg Astaxanthine supplementen verhoogd na 9 weken de MED waarde, waardoor TEWL en vochtverlies ten gevolge van UVB straling geremd wordt. Astaxanthine heeft daarom een beschermende rol tegen UV licht en help de huidconditie van gezonde mensen te handhaven.

Tabel 17. Samenvattingstabel Phetcharat et al. (2015)

Design + Level of Evidence	RCT / Level B Gerandomiseerd dubbel blind gecontroleerde studie
Exclusie criteria	Roken, zwanger, < 3 maanden vitamine supplementen geslikt, collageen of fillers geïnjecteerd hebben, cosmetica gebruiken met anti-rimpel werking, botulinum toxine injecties, AX-rijk voedsel
Onderzoekperiode	Niet bekend, 8 weken
Onderzoekpopulatie	Thaise mannen en vrouwen ($n = 34$) tussen de 35 en 65 jaar (gem 44.5 jr).
Interventie groep	Supplement met 4 mg AX ($n = 17$)
Controle groep	Supplement met rozenbottelpoeder ($n = 17$) → niet meegenomen, want exclusie
Uitval	Uit rozenbottelpoeder-groep ($n = 1$)
Frequentie	2 maal daags, ochtend en avond
Uitkomstmaten en meetinstrumenten	Vooraf aan meting: kamer van 25° C <ul style="list-style-type: none"> Rimpels buitenste ooghoeken Visioscan VC 98 Vochtigheid voorhoofd Corneometer CM 825 Elasticiteit rechter wang Cutometer MPA 580
Statistische analyse	De 'one-way variantie analyse' (ANOVA). Significant bij $p < .05$ en $p < .01$
Resultaten	<ul style="list-style-type: none"> Significante verbeteringen in kraaienpootjes ($M = -3.84$, $p < .05$) Significante verbetering in hydratatie ($M = 11.09$, $p < .001$) Significante verbetering in elasticiteit ($M = -14.87$, $p < .05$).
Conclusie	Het 8 weken innemen van 4 mg astaxanthine supplementen kan effectief worden ingezet bij het verminderen van rimpels en verbeteren van de huidhydratatie en elasticiteit.

Tabel 18. Samenvattingstabel Suganuma et al. (2012)

Design + Level of Evidence	Een dubbel geblindeerd gecontroleerde studie CCT / Level B
Exclusie	Hormoon therapieën, zwanger, geschiedenis met cosmetische medicijnen, gevoelige/allergische huid, roken, gebruik maken van medicijnen/supplementen voor een chronische aandoening.
Onderzoekperiode	Januari tot Juni, 20 weken
Onderzoekpopulatie	Japanse vrouwen ($n = 66$) met een gemiddelde leeftijd van 37.26 jaar.
Interventie groep	Supplement met 6 mg AX + 1000 mg Vit C + 10 mg Vit ($n = 22$)
Controle groep	Supplement met 1000 mg Vit C + 10 mg Vit E ($n = 22$)
Uitval	Uit de AX-groep ($n = 1$)
Dosering	1 maal daags, 's avonds
Uitkomstmaten en meetinstrumenten	Vooraf aan meting: kamer van 22 C en luchtvochtigheid van 50±5% <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vochtgehalte wangen Hygrometer SKINCON-200EX ▪ Elasticiteit wangen Cutometer SEM575 ▪ Rimpels buitenste ooghoeken 3D rimpel replica systeem ASO-03R
Statistische analyse	ANOVA met Tukey's test met JMP6-software. Significantie bij $p < .10$.
Resultaten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lagere niet significante stijging binnen AX-groep in rimpeloppervlakte ($M=0.04$) en volume ($M=8.00$) t.o.v. controle ($M=0.08$ en $M= -18.0$). ▪ Hogere niet significante stijging in veerkracht ($M=0.055$) t.o.v. controle ($M= 0.020$). ▪ Lagere niet significante daling in onmiddellijke elastische verplaatsing ($M= -0.005$) t.o.v. ($M=-0.025$). ▪ Hogere significante ($p < .10$) stijging binnen AX-groep in vochtgehalte ($M=62.0$) dan in controlegroep ($M=35.0$).
Conclusie	De resultaten uit dit onderzoek wijzen uit dat dagelijkse inname van 6 mg de huidvochtigheid significant vermindert ($p < .10$). Meer onderzoek is nodig voor meer significante data.

BIJLAGE 7. RUWE DATA

Studies waarvan de verschillen niet gegeven stonden, zijn handmatig berekend op basis van onderstaande data en de volgende formule: *Eindmeting-Beginmeting*.

Tabel 19. Uitkomstwaardes rimpels

Referentie	Uitkomst	mg AX	Meting	Interventie	Controle
				M ± SD	M ± SD
Tominaga et al. 2017	Rimpel opp verhouding	6	Begin	18.0 ± 1.0	18.0 ± 1.0
			Eind	19.0 ± 0.5	19.0 ± 0.5
		12	Begin	18.0 ± 0.5	
			Eind	19.0 ± 1.0	
	Diepte diepste rimpel	6	Begin	46.0 ± 13.0	44.0 ± 12.0
			Eind	55.0 ± 24.0	60.0 ± 26.0
		12	Begin	54.0 ± 17.0	
			Eind	58.0 ± 23.0	
	Maximale diepte diepste rimpel	6	Begin	125 ± 40.0	112.5 ± 25.0
			Eind	135 ± 75.0	147.5 ± 62.5
		12	Begin	127.5 ± 50.0	
			Eind	142.5 ± 68.5	
Diepte alle rimpels	6	Begin	42.0 ± 12.0	42.0 ± 12.0	
		Eind	52.0 ± 13.0	53.0 ± 20.0	
	12	Begin	46.0 ± 11.0		
		Eind	50.0 ± 6.0		
Petcharat et al. 2015	Rimpel diepte totaal	8	Begin	45.62 ± 3.99	
			Eind	41.78 ± 4.50	

M= gemiddelden, SD= Standaarddeviatie

Tabel 20. Uitkomstwaardes elasticiteit

	Uitkomst	mg AX	Meting	Interventie	Controle
				M±SD	M±SD
Tominaga et al. 2017	Bruto elasticiteit	6	Begin	0.70 ± 0.42	0.72 ± 0.42
			Eind	0.72 ± 0.34	0.70 ± 0.36
		12	Begin	0.71 ± 0.38	
			Eind	0.72 ± 0.42	
	Visco elasticiteit	6	Begin	0.42 ± 0.07	0.40 ± 0.07
			Eind	0.35 ± 0.06	0.35 ± 0.06
		12	Begin	0.40 ± 0.10	
			Eind	0.35 ± 0.05	
	Biologische elasticiteit	6	Begin	0.36 ± 0.04	0.36 ± 0.04
			Eind	0.40 ± 0.05	0.32 ± 0.05
		12	Begin	0.37 ± 0.03	
			Eind	0.39 ± 0.05	
Phetcharat et al. 2015	Elasticiteit (?)	8	Begin	52.21 ± 18.74	
			Eind	67.08 ± 13.86	

M= gemiddelden, SD= Standaarddeviatie

Tabel 21. Uitkomstwaardes vochtigheid

Referentie	Uitkomst	mg AX	Meting	Interventie	Controle
				M ± SD	M ± SD
Ito et al. 2018	Vochtigheid	4	Begin	43.1 ± 4.95	42.5 ± 9.44
			Eind	41.2 ± 2.00	38.2 ± 3.50
	TEWL	4	Begin	3.44 ± 0.66	3.62 ± 1.42
			Eind	3.44 ± 0.66	3.62 ± 1.42
Phetcharat et al. 2015	Vochtigheid	8	Begin	52.68 ± 6.32	
			Eind	63.77 ± 10.99	
Tominaga et al. 2017	Vochtigheid	-	Begin		264.7 ± 100.3
			Eind		204.9 ± 54.2

M= gemiddelden, SD= Standaarddeviatie