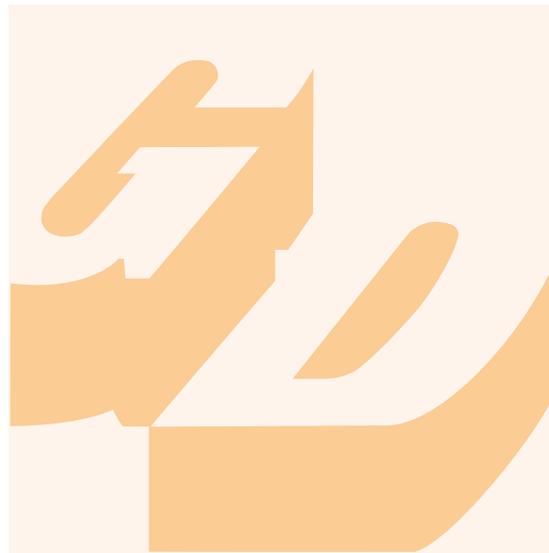


Abstracts

Symposium der GD-Fachgruppe Dermokosmetik

*Teufelskreis „Trockene Haut“ –
Neue Strategien in der Dermokosmetik*



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende:

Prof. Dr. Rolf Daniels, Tübingen

Dr. Walter Wigger-Alberti, Hamburg

Symposium der GD-Fachgruppe Dermokosmetik

Neue pathogenetische Erkenntnisse zur trockenen Haut

*Prof. Dr. med. Dr. Erhardt Proksch,
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel*

Trockene Haut ist sehr häufig und nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Trockene Haut ist durch Veranlagung bedingt, oftmals liegt eine atopische Konstitution oder eine geringgradige Ichthyose vor. Verstärkt wird trockene Haut durch Umwelteinflüsse; Winterwetter und trockene Heizungsluft, übermäßige Sonneneinstrahlung und häufiges Baden oder Duschen können die Haut austrocknen. Zudem kann trockene Haut im Rahmen von Hauterkrankungen wie atopischem Ekzem, Kontaktekzem, seborrhoischem Ekzem, Psoriasis, Ichthyosis und Hautlymphomen auftreten. Durch die chronologische Hautalterung und die dadurch nachlassende Regenerationsfähigkeit gegenüber austrocknenden Noxen kann es ebenfalls zu einer trockenen Haut kommen. Verstärkt wird der Prozess in den sonnenexponierten Arealen durch die Lichtalterung. Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, neurologische Erkrankungen und Niereninsuffizienz können zu ausgeprägt trockener Haut führen.

Trockene Haut ist charakterisiert durch eine schuppige Haut mit Verlust an Elastizität. Die betroffenen Personen klagen über eine unschöne Haut. Trockene Haut kann in ein Austrocknungsekzem (Exsikkationsekzem) übergehen, welches zu Juckreiz führt. Pathophysiologisch bedeutsam ist, dass ein gesundes Stratum corneum etwa 15 bis 20 % Wasser enthält. Wenn der Wassergehalt unter 10 % verringert ist, kommt es zur Ausbildung einer trockenen Haut. Ursache für die trockene Haut ist ein gestörter Aufbau des Stratum corneums, ausgehend von Lipid- und Differenzierungsstörungen der Epidermis. Damit einher geht eine gestörte Permeabilitätsbarriere der Haut, nachweisbar als verminderte Reparaturleistung nach Belastung der Haut. Im Grundzustand ist der transepidermale Wasserverlust (TEWL) als Marker der Barriere jedoch normal. Hinzu kommt ein verminderter Gehalt an wasserbindenden Substanzen.

Mutationen im Filaggrin-Gen wurden bei Patienten mit atopischen Ekzemen und mit Ichthyosis vulgaris mit hoher Signifikanz nachgewiesen. Mutationen im Filaggrin-Gen sind auch zum Teil für die trockene Haut verantwortlich, da Filaggrin Abbauprodukte zu den wasserbindenden Substanzen trans-Urocaninsäure, Glutamin und Pyrrolidoncarbonsäure beziehungsweise Arginin und Citrullin umgewandelt werden. Ein weiterer Faktor ist die gestörte Lipid-Zusammensetzung bei trockener Haut. Trockene Haut ist leicht irritierbar. Daher sollte die Reinigung der trockenen Haut schonend mit wenig milden Seifen, Detergentien oder Badeölen erfolgen. Duschen oder Baden sollte kurz mit nicht zu heißem Wasser erfolgen. Lipidreiche Cremes oder Salben sollten anschließend angewendet werden. Die Wirkung von Cremes und Salben lässt sich durch Zusatz wasserbindender Substanzen, beispielsweise Harnstoff, Glycerin oder Dexpanthenol, steigern. Bei schweren Formen der trockenen Haut/Exsikkationsekzem kann kurzfristig ein schwach bis mäßig potentes Kortikosteroid oder ein Calcineurininhibitor topisch angewandt werden.

Zusammenfassend ist trockene Haut sehr häufig, lässt sich jedoch im Allgemeinen gut therapieren.



Symposium der GD-Fachgruppe Dermokosmetik

Innovative Trägersysteme für Dermokosmetika zur Pflege trockener Haut

Prof. Dr. Rolf Daniels,

Pharmazeutische Technologie, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Zur Pflege der trockenen Haut können im Grunde unterschiedliche Formulierungen eingesetzt werden [1]. Bei den klassischen Vehikelsystemen lassen sich vier Zubereitungsarten unterscheiden:

- Hydrolotionen: gießfähige Öl-in Wasser-Emulsionen
- Lipolotionen: gießfähige Wasser-in Öl-Emulsionen
- Cremes: streichfähige Öl-in Wasser-Emulsionen
- Fettcremes; Salben: streichfähige Wasser-in Öl-Emulsionen

Die bei traditionellen Formulierungen zu erwartenden Wirkungen auf die Haut sind in Tab. 1 zusammengefasst [2].

Tabelle 1: Traditionelle (tensidhaltige) Pflegeprodukte und ihre zu erwartende Wirkungen auf die Haut

| Formulierungstyp | kühlend | fettend | hydratisierend | okkludierend | abwaschbar |
|------------------|---------|---------|----------------|--------------|------------|
| Hydrolotion | + | + | +(+) | - | + |
| Lipolotion | - | ++(+) | ++ | ++ | - |
| Creme | + | + | +(+) | + | + |
| Fettcreme, Salbe | - | ++(+) | ++ | ++ | -(-) |

Damit Lotionen und Cremes ausreichend lagerstabil sind, müssen geeignete Stabilisatoren zugesetzt werden. In klassischen Formulierungen sind dies Tenside, die neben der Stabilität auch die sensorischen Produkteigenschaften positiv beeinflussen. Allerdings können diese klassischen Emulgatoren auch vielfältige Wechselwirkungen mit der Hautbarriere, vor allem mit den Hornschicht-Lipiden eingehen. Besonders wasserlösliche, hydrophile Tenside, die für die Stabilisierung von Öl-in-Wasser-Emulsionen eingesetzt werden, können die Hautlipide emulgieren und dadurch die Barriere schädigen.

Die Formulierung emulgatorfreier Emulsionen hat zum Ziel, die mit herkömmlichen tensidischen Emulgatoren verbundenen Nachteile zu vermeiden. Ausreichend stabile und kosmetisch ansprechende Produkte können mit Hilfe von geeigneten Polymeren oder Feststoffen erhalten werden. Daneben werden Formulierungen auf der Basis von lamellaren Lipidstrukturen unter Einsatz von wasserunlöslichen Phospholipiden ebenfalls zu den emulgatorfreien Produkten gezählt.

Ein alternatives Produktkonzept mit spezifischen Besonderheiten sind Schaumcremes. Bei sehr guter Pflegeleistung weisen sie zusätzliche Vorteile hinsichtlich mikrobiologischer und chemischer



Stabilität sowie der Verteilbarkeit auf.

Die Wirksamkeit dermocosmetischer Aktivstoffe kann durch Formulieren mit speziellen Trägersystemen optimiert werden. Insbesondere mikro- und submikrostrukturierte Vehikel kommen hierbei zum Einsatz. Galenisch lassen sich Mikro- und Nano-emulsionen, feste Lipid-Nanopartikel beziehungsweise Nano-strukturierte Lipid Carrier, Liposome und Transfersome sowie Polymermikropartikel unterscheiden. Bei ihrem Einsatz wird im Idealfall ein epidermales Aktivstoff-Targeting erreicht, verbunden mit einer positiven Beeinflussung der Barrierefunktion.

- [1] Kresken J., Daniels R., Arens-Corell M.: Leitlinie der GD Gesellschaft für Dermopharmazie: Dermocosmetika zur Reinigung und Pflege trockener Haut, 2009.
- [2] Daniels R. und Knie U.: Galenik der Dermatika – Grundlagen, Eigenschaften, Freisetzung. J Dtsch Dermatol Ges. 5(5), 367-383(2007).



Symposium der GD-Fachgruppe Dermokosmetik

Urea – new insights into a well-known active ingredient for dry skin

*Prof. Dr. med. Jean Krutmann,
Institut für Umweltmedizinische Forschung,
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf*

Urea is an endogenous metabolite, known to enhance stratum corneum hydration. Yet, topical urea anecdotally also improves permeability barrier function, and it appears to exhibit antimicrobial activity. Hence, we hypothesized that urea is not merely a passive metabolite, but a small-molecule regulator of epidermal structure and function. In 21 human volunteers, topical urea improved barrier function in parallel with enhanced antimicrobial peptide (LL-37 and β -defensin-2) expression. Urea both stimulates expression of, and is transported into keratinocytes by two transporters, UT-A1 and UT-A2, and aquaporin. Inhibitors of these urea transporters block the downstream biological effects of urea, which include increased mRNA and protein levels for: (i) transglutaminase-1, involucrin, loricrin and filaggrin; (ii) epidermal lipid synthetic enzymes, and (iii) cathelicidin and β -defensin-2. Finally, we explored the potential clinical utility of urea, showing that topical urea applications normalized both barrier function and antimicrobial peptide expression in a murine model of atopic dermatitis (AD). Together, these results show that urea is a small-molecule regulator of epidermal permeability barrier function and antimicrobial peptide expression after transporter uptake, followed by gene regulatory activity in normal epidermis, with potential therapeutic applications in diseased skin.



Symposium der GD-Fachgruppe Dermokosmetik

Nutzen des polyfunktionalen Wirkstoffes Ectoin in Dermokosmetika zur Pflege trockener Haut

*Priv.-Doz. Dr. Susanne Grether-Beck,
Institut für Umweltmedizinische Forschung,
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf*

Ectoin wird von etlichen so genannten extremophilen Bakterien als Reaktion auf Umwelttoxinen wie Trockenheit, hohem Salzgehalt oder UV-Strahlung gebildet. Das Aminosäurederivat Ectoin zeichnet sich durch eine außergewöhnliche Wasserbindungsaktivität aus. Infolgedessen kommt es zur Ausbildung großer Hydrathüllen und zur Ausbildung von Wasserclustern. Nach dem Modell der „preferential exclusion“ werden darin gelöste Proteine, aber auch Lipidmembranen stabilisiert. Entsprechend zeigen In-vitro-Untersuchungen, dass Ectoin Erythrozyten vor einer Lyse durch Detergenzien wie Natriumdodezylsulfat (SDS) oder Benzalkoniumchlorid zu schützen vermag. Ectoin erhöht die Bildung des induzierbaren Hitzeschutzproteins Hsp70B' nach einem Hitzeschock in Keratinozyten in vitro. Zudem konnte in Gegenwart von Ectoin in UVA-bestrahlten Keratinozyten die Bildung von second Messenger Ceramiden und damit die Auslösung einer Entzündungsreaktion signifikant gehemmt werden. Außerdem verhinderte die Behandlung mit 1 % Ectoin über 14 Tage die UV-induzierte Auswanderung der Langerhanszelle aus der Epidermis in vivo.

Um den Nutzen von Ectoin für die Hautpflege zu untersuchen, wurden verschiedene Wirksamkeitsprüfungen mit topischen Zubereitungen durchgeführt. So konnte eine 2 %- Ectoin Zubereitung die Hautfeuchtigkeit nach 4-wöchiger Applikation (2 x täglich) bei 24 Frauen mit normaler, trockener oder empfindlicher Haut signifikant erhöhen. Zudem wurden Rauigkeit, Schuppung und Faltentiefe signifikant vermindert. In einer weiteren Studie an 20 Probanden mit gesunder Haut wurde die unterstützende Wirkung von einer 1 %- beziehungsweise 4 %-Ectoin-Zubereitung auf die Reparatur eines mit SDS induzierten Hautbarriereschadens und die Hautrötung untersucht. Beide Wirkstoffkonzentrationen konnten die Abnahme des transepidermalen Wasserverlustes und die Verminderung der Hautrötung im Vergleich zu einer Vehikelbehandlung mit einer Basiscreme signifikant positiv beeinflussen.

Positive Effekte einer Ectoinbehandlung auf Hautbarriere, Rauigkeit, und Schuppung konnten auch bei Atopikern beobachtet werden. Entsprechend eignet sich Ectoin zur Pflege der trockenen, barrieregeschädigten Haut.



Symposium der GD-Fachgruppe Dermokosmetik

Methoden zur Prüfung der Hautverträglichkeit von Dermokosmetika zur Reinigung und Pflege trockener Haut

*Dr. med. Wolfgang Matthies,
SBM Consulting, Düsseldorf*

Produkte zur Reinigung und Pflege trockener Haut sind aufgrund ihrer Zweckbestimmung nach Europäischem Recht als „Kosmetische Mittel“ anzusehen. Damit unterliegen sie den Regelungen der EU Cosmetic Directive 76/768/EWG und Folgeergänzungen, in der letzten gültigen Fassung der EU Cosmetic Directive 1223/2009 (1). Dort ist festgeschrieben, dass die Sicherheit eines Produktes durch die Einhaltung von Verwendungsverboten für ungeeignete Stoffe beziehungsweise Anwendungsbeschränkungen definierter Stoffe gewährleistet werden soll. Zudem wird eine Bewertung aller Inhaltsstoffe in der Rezeptur durch einen fachlich qualifizierten Sicherheitsbewerter gefordert. Sofern dieser die Sicherheit der Rezeptur unter Anwendungsbedingungen und vorhersehbaren Fehlgebrauchsbedingungen bestätigt, kann die Rezeptur als Produkt in der EU vermarktet werden (2a/b). Im Ergebnis ist also nach dieser Rahmenrichtlinie eine Prüfung der Verträglichkeit durch dermatologische Untersuchungen nicht erforderlich.

Der vorliegende Vortrag untersucht Gründe, die es geben kann, doch über die Prüfung von Rezepturen am Menschen nachzudenken, wenn nämlich besondere Eigenschaften des Produktes ausgelobt oder nachgewiesen werden sollen, und stellt beispielhaft mögliche Testoptionen dar.

Aus Sicht des Sicherheitsbewerter muss konzediert werden, dass die Sicherheit und Verträglichkeit einer Rezeptur durch die formelle Berechnung von Einstufungsgrenzwerten klinisch nur ungenau sein kann und daher nur durch einzusetzende Sicherheitsabstände begründbar ist. Für systemische Belastungen sind solche Verfahren anerkannt. Dagegen sind für dermatologische Fragestellungen heute noch keine ausreichenden Validierungen zu finden, die eine einfache Übertragung der Einstufungskriterien per Berechnung auf eine tatsächliche Situation in vivo ermöglichen würden.

Am Beispiel, ein Produkt speziell für die „trockene Haut“ einsetzen zu wollen, erweist es sich, dass es sinnvoll sein kann, diese Auslobung durch dermatologische Prüfungen zu belegen. Dabei ist der Grundgedanke führend, die spezifische Verträglichkeit und Eignung der Rezeptur für die spezifische Hautbeschaffenheit zu zeigen. Je nach Definition der Zielgruppe und der interessierenden Zielparameter wird dann die Suche nach Effekten im Rahmen praxisnaher Anwendungsstudien ablaufen. Protokolle können dabei eingesetzt werden, die sowohl mit als auch ohne Unterstützung durch Messgeräte arbeiten. Die Wahl des Testdesigns wird letztlich durch die gesuchte Zielinformation und die Auslobung vorgegeben. Daher ist es im Normalfall notwendig, Studienprotokolle individuell zu erstellen.



Die Nutzung von Standardtestmodellen (wie es zum Beispiel in einem Standard-Patch-Test für tensidhaltige Rezepturen von der DGK e.V. erarbeitet wurde (3)) ist nur zu vergleichenden Zwecken sinnvoll und daher mehr für die Vorauswahl von Rezepturen als der Bestätigung von Verträglichkeitseigenschaften zu empfehlen. Für die Untersuchung der Verträglichkeit in speziellen Situationen stehen dagegen diverse Testoptionen mit subjektiven und objektiven Messdaten zur Verfügung (Rauigkeitsmessung, Feuchtemessung, Widerstandmessung, NMR-Messung u.a) (4,5)

Quellen:

- 1) EG Kosmetik Verordnung 1223/2009, Amtsblatt der EU L342/59 vom 22.12.2009, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:DE:PDF>
- 2) Empfehlungen zur Erstellung einer Sicherheitsbewertung: a) DGK: in SÖFW 113,8: 2005 b) LUÄ: in SÖFW 133,6:2007,16-22
- 3) Testempfehlung Patchtest für tensidhaltige Produkte :Fachgruppe I der DGK, 2004, http://www.dgk-ev.de/Patch_Methode_d.pdf
- 4) Leitlinie der GD zu Dermokosmetika zur Reinigung und Pflege trockener Haut, Version 2009, <http://www.gd-online.de>
- 5) Rähse W, Dicoi O Produktdesign disperser Stoffe: Emulsionen für die kosmetische Industrie, Chemie Ingenieur Technik 2009:82,9

