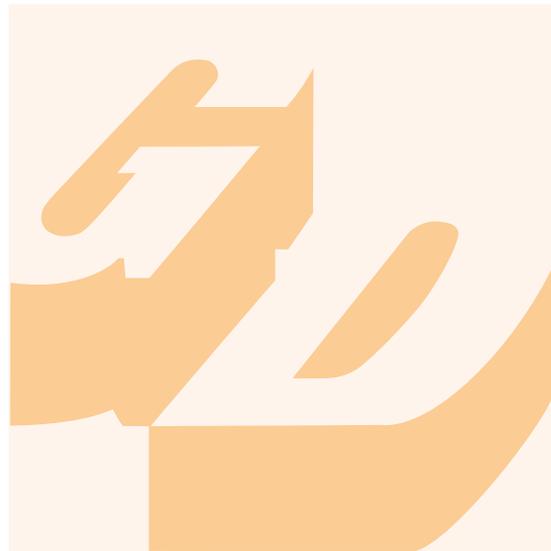


Abstracts

**Firmenseminar
der Firma Birken AG, Niefern-Öschelbronn**

„Einsatz von Betulinen in der Wundtherapie“



**Gesellschaft für
Dermopharmazie**

Vorsitzende:

Dr. Joachim Kresken, Viersen

Dr. Armin Scheffler, Niefern-Öschelbronn

Firmenseminar: Einsatz von Betulinen in der Wundheilung

Wundheilende Wirkung von Betulinen im Ex-vivo-Schweineohrmodell

*Priv.-Doz. Dr. Johanna Brandner,
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg*

Hintergrund und Studiendesign: Trockenextrakt aus Birkenkork (TE) enthält vor allem Betulin, aber auch Lupeol und Oleanolsäure sowie, in geringen Mengen, noch weitere Triterpene. Aufgrund von positiven Erfahrungen in Heilversuchen an Brandwunden und Ulcera (Schempp, Merkurstab 5/2005, Huyke et al Merkurstab 4/2008) sowie Patienten mit Epidermolysis bullosa, die mit einer TE/Öl-Formulierung (Oleogel) behandelt wurden, haben wir systematisch untersucht, welche TE-Ölkombination beziehungsweise Einzelbestandteile des TEs in einem porcinen Ex-vivo-Wundheilungsmodell die besten Resultate bezüglich der Reepithelialisierung der Wunde und der Erhaltung der Morphologie des Wundrands liefert. Darüber hinaus wurde der Einfluss auf Proliferation, Differenzierung, Barrierefunktion und Hautinfektion evaluiert.

Ergebnisse: In unseren Untersuchungen zeigte sich, dass Betulin und Lupeol als Einzelsubstanzen den stärksten Einfluss auf Wundheilung, Proliferation und Barrierefunktion haben. Darüber hinaus konnten wir nachweisen, dass die Wahl des Öls einen starken Einfluss auf die Wundheilung hat und dass eine Kombination von TE 1 mit Sonnenblumenöl die besten Ergebnisse liefert. Die Wirkung dieser Kombination auf die Reepithelialisierung ist signifikant besser als die der entsprechenden Kontrollen. Sie zeigt auch eine sehr gute Erhaltung des Wundrands. Einen Einfluss des TE-Oleogels während der Wundheilung auf Expression und Lokalisation eines Markers für undifferenzierte Zellen, Cytokeratin (CK) 14, sowie auf die frühen Differenzierungsmarker CK 1 und 10 konnte nicht beobachtet werden. Ein positiver Effekt auf den späteren Differenzierungsmarker Involucrin zeigte sich nur im Vergleich zur Vaseline-Kontrolle. Ein signifikanter Einfluss des Oleogels auf Infektionen mit *C. albicans*, *P. aeruginosa* und *S. aureus* konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Trockenextrakt aus Birkenkork zeigt bei der systematischen Untersuchung unter reproduzierbaren Bedingungen im Ex-vivo-Wundheilungsmodell eine Wundheilungsbeschleunigende Wirkung, an der vermutlich Betulin und Lupeol beteiligt sind. Die Kombination mit Sonnenblumenöl zeigt den besten Effekt auf die epidermale Wundheilung.



Firmenseminar: Einsatz von Betulinen in der Wundheilung

Molekulare Grundlagen der wundheilenden Eigenschaften von Betulinen

*Prof. Dr. Irmgard Merfort,
Institut für Pharmazeutische Biologie,
Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg*

Eine verzögerte Wundheilung und damit einhergehende chronische Wunden stellen auch heute noch ein ernst zu nehmendes medizinisches Problem und eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Die Wundheilung im Bereich der Haut ist ein biologischer Prozess, der in drei Phasen abläuft: Entzündung, Gewebeneubildung und Geweberemodellierung. Neben den konventionellen Arzneimitteln haben sich hierbei Phytotherapeutika und hier der Birkenkorkextrakt von *Betula pendula* als eine interessante Alternative herausgestellt, diese drei Phasen positiv zu beeinflussen.

Bei den aktiven Inhaltsstoffen des Birkenkorkextraktes handelt es sich um Triterpene vom Betulin-Typ, die kürzlich vielversprechende wundheilende Effekte an Patienten gezeigt haben [1]. Es wurden von uns Untersuchungen durchgeführt, um diese In-vivo-Effekte zu erklären. Wir konnten zeigen, dass Birkenkorkextrakt und sein haupt-sächlicher Inhaltsstoff, das Betulin, die erste Phase der Wundheilung durch Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und der Cyclooxygenase-2 beeinflussen. Diese Botenstoffe spielen eine wichtige Rolle bei der Zellwanderung, Proliferation und Gefäßneubildung. Entsprechend führt ein Fehlen dieser Botenstoffe zu einer bemerkenswerten verzögerten Wundheilung [2, 3, 4]. Wir konnten für COX-2 nachweisen, dass die Erhöhung seiner mRNA auf einem mRNA stabilisierenden Effekt beruht.

In der Wundheilung ist weiterhin die kontrollierte Wanderung von Keratinozyten vom Wundrand her ein notwendiger Schritt für die Reepithelialisierung. Diese Wanderung erfordert die koordinierte Interaktion der Elemente des Zytoskeletts. Hierbei wird die Reorganisation des Aktinzytoskeletts als treibende Kraft für die Zellwanderung angesehen [5]. Wir konnten zeigen, dass Lupeol einen großen Effekt auf das Aktinzytoskelett bei geringer Konzentration von 1 nM hat. Diese Eigenschaft könnte eine der möglichen Erklärungen für den hohen im Scratch-assay zu beobachtenden wundheilenden Effekt sein. Studien sind in Bearbeitung, um weitere Einblicke in den komplexen wundheilenden Mechanismus von Birkenkorkextrakt zu gewinnen.

Literatur:

- [1] Metelmann et al. (2011), Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, doi: 10.1016/j.jcms.2011.07.020. [2] Futagami, A. et al. (2002) Lab Invest, 28(11):1503-13. [3] Lin, Z. et al. (2003) J Leukocyte Biol, 73:713-721. [4] Rennekampf, H. et al. (2000) J Surg Res, 93:41-54. [5] Etienne-Manneville (2004) Traffic, 5(7):470-7.

Danksagung:

Dank geht an das Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie für finanzielle Unterstützung.



Firmenseminar: Einsatz von Betulinen in der Wundheilung

Betuline beschleunigen die Reepithelialisierung an der Spalthautentnahmestelle und verbessern das kosmetische Ergebnis

*Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Hans-Robert Metelmann,
Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie,
Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald*

Hintergrund: Ein wichtiges Ziel bei der Behandlung oberflächlicher Hautwunden ist die schnelle Wiederherstellung der Epithelbarriere, um auf diese Weise die Gefahr von Wundinfektionen, damit verbundenen größeren Beschwerden der Patienten und als Spätfolge unschöne Narben zu vermeiden. Aus der Betulin-Forschung ist bekannt, dass diese Triterpene in der Formulierung eines Oleogels geeignet sind, zur Wundheilung beizutragen, insbesondere durch Stimulation und Promotion der Keratinozyten.

Fragestellung: Ist dieser Effekt, der aus In-vitro-Studien und Ex-vivo-Versuchen bekannt ist, auch in der klinischen Wundbehandlung wirksam? Wie stellt sich die klinische Wirksamkeit im intraindividuellen Vergleich mit Standardverfahren der Wundbehandlung dar? Welche klinischen Therapiemaßnahmen können aus den Untersuchungen abgeleitet werden?

Methodik: In einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten, verblindet evaluierten Vergleichsstudie wurde in der Modellwunde des Spalthautentnahmedefektes untersucht, wie sich eine Betulin-Oberflächenbehandlung auswirkt auf die Geschwindigkeit der Reepithelialisierung und das Endergebnis der Heilung unter ästhetischen Aspekten. Die Studienmedikation Oleogel-S10 bestand aus einem Oleogel mit einem Anteil von 10 % Triterpenen (Triterpentrockenextrakt aus Birkenkork, davon 80 % Betulin) in Sonnenblumenöl. Die Wundflächen, Rechtecke mit einer Ausdehnung von 8 cm² bis 200 cm² und einer Tiefe von 0,3 mm, wurden im Zuge von plastisch-rekonstruktiven Operationen zur Spalthautentnahme jeweils auf dem rechten Oberschenkel angelegt. Die Untersuchungen waren auf maximal 80 Patienten geplant mit einer Zwischenauswertung nach 24 Patienten. Das Studienprotokoll bestand darin, jeweils die eine Hälfte der Wunde mit Oleogel-S10 unter einem Standardverband (Mepilex®) zu bedecken und die andere Hälfte ausschließlich mit dem Standardverband. In einem Beobachtungszeitraum von 14 Tagen unter bis zu täglichem Verbandswechsel wurde klinisch und fotografisch dokumentiert, wie sich die Reepithelialisierung der beiden unterschiedlich behandelten Wundflächen im intraindividuellen Vergleich entwickelte, mit welcher Geschwindigkeit dies vonstatten ging und wie zu einem Zeitpunkt drei Monate nach der Behandlung das Ergebnis ästhetisch zu bewerten war.

Ergebnisse: Die verblindete Auswertung durch zwei Experten ergab, dass die Reepithelialisierung der Wunden sich bei 20 von 24 Wundflächen unter Oleogel-S10-Behandlung besser als unter dem Standardverfahren entwickelte, in zwei Fällen wurde die nur mit dem Standardverband behandelte Wundhälfte als überlegen eingestuft, und in zwei Beobachtungsfällen wurden beide Behandlungen als vergleichbar bewertet. Diese Zwischenauswertung war mit einer statistischen



Signifikanz für die Überlegenheit der Oleogelbehandlung von $p < 0,0001$ so deutlich, dass die Studie ohne Einschluss weiterer Patienten abgeschlossen und ausgewertet werden konnte. Die Geschwindigkeit der Wiederherstellung der Epitheldecke war unter Oleogel-S10 deutlich beschleunigt. Das kosmetische Ergebnis nach 3-monatiger Beobachtungszeit zeigte sich in 15 von 19 Wunden unter Oleogel-S10 als vorteilhaft.

Zusammenfassung: Das betulinhaltige Oleogel-S10 beschleunigt die Wiederherstellung der Epitheldecke im Vergleich mit Standardbehandlungsverfahren. Nach der behördlichen Arzneimittelzulassung kann Oleogel-S10 vielfältige Anwendung finden bei der Behandlung oberflächlicher Hautwunden, zum Beispiel auf dem Gebiet der Ästhetischen Gesichtschirurgie im Zusammenhang mit der Nachbehandlung von Laserablationswunden bei Face-Lift-Patienten.

Weder die Patienten noch die Autorin haben eine persönliche finanzielle Kompensation für die Durchführung der Studie erhalten. Es gibt keinen zu nennenden Interessenkonflikt.



Firmenseminar: Einsatz von Betulinen in der Wundheilung

Beschleunigung der Wundheilung bei Patienten mit Epidermolysis bullosa – Ergebnisse einer klinischen Phase-II-Studie

*Dr. med. Agnes Schwieger-Briel,
Universitäts-Hautklinik, Freiburg*

Hintergrund: Epidermolysis bullosa (EB) umfasst eine Gruppe seltener genetisch determinierter Hauterkrankungen, die durch eine erhöhte Hautfragilität charakterisiert sind und mit Blasenbildung sowie Wunden nach geringfügigem Trauma einhergehen. Bis auf die Verwendung spezieller, nicht haftender Wundauflagen gibt es bisher keine effektiven topischen oder systemischen Therapien, die zu einer Beschleunigung der Wundheilung bei diesen Patienten führen. Sericare® ist ein Oleogel, welches 10 % eines Triterpen-Trockenextraktes (TE), gewonnen aus der äußeren Rinde der Birke, sowie aufgereinigtes Sonnenblumenöl enthält. Die chemischen Komponenten des Extraktes sind zu ca. 80 % Betulin als Hauptkomponente sowie 10 % einer Mischung aus Betulinsäure, Oleanolsäure, Erythrodiol und Lupeol gemeinsam mit einigen anderen Triterpenen als zusätzliche Komponenten. Neben diversen anderen pharmakologischen Effekten, sind es vor allem die antientzündlichen und Keratinozyten-differenzierenden Effekte, die diese Substanzen in der Wundheilung zum Einsatz kommen lassen.

Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Sericare® intraindividuell mit der Standardtherapie (nicht haftende Wundauflagen) bezüglich einer möglichen Beschleunigung der Wundheilung zu vergleichen.

Methoden: Wir führten eine offene, prospektive, kontrollierte Fallseriendokumentation durch. Die Patienten wurden auf das Vorhandensein größerer Wunden (>10 cm², < 200 cm²) beziehungsweise vergleichbarer kleiner Wunden (> 5 cm²) hin untersucht. Die größeren Wunden wurden in zwei Hälften unterteilt und markiert. Die eine Hälfte wurde dann mit Sericare® und nicht haftenden Wundauflagen behandelt, die andere Hälfte hingegen wurde nur mit nicht haftenden Wundauflagen versorgt. Bei Vorliegen zweier hinsichtlich Alter und Größe vergleichbarer Wunden wurde entsprechend eine der beiden Wunden mit Sericare® behandelt. Die Wunden/Wundhälften wurden ausgemessen und bei jedem Verbandswechsel photographiert. Bei den kürzlich entstandenen Wunden wurden die Wunden bis Tag 14 behandelt und dokumentiert. Bei den chronischen Wunden erfolgten die Kontrollen und Dokumentationen bis Tag 28. Die Photos der beiden Wundhälften beziehungsweise Wunden wurden im Anschluss von zwei externen Gutachtern verblindet verglichen und bewertet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Bestimmung derjenigen Wundhälfte mit besserer Epithelialisierung (Sericare® versus Standardtherapie) im intraindividuellen Vergleich.

Ergebnisse: Die Studie wurde zwischen November 2010 und Juni 2011 im EB-Zentrum der Universitätshautklinik Freiburg durchgeführt. Es wurden 10 Patienten mit einer dystrophen EB eingeschlossen. Alle Patienten haben die Studie beendet. Das Alter der Patienten lag zwischen 6



und 48 Jahren (Median 20 Jahre). Insgesamt gab es bei diesen Patienten 12 Wundvergleiche; in 5 Fällen verglichen wir je 2 verschiedene Wunden miteinander, in 7 Fällen wurden Wundhälften verglichen. In 8 der 12 Wundvergleiche bewerteten die externen Spezialisten die Epithelialisierung der mit Sericare® behandelten Wunden/Wundhälften als rascher als die Epithelialisierung der Kontrollwunden. Bei 2 Wunden waren die Wunden nicht ausreichend bewertbar, und in zwei Fällen wurde die Epithelialisierung der Interventionswunde und der Kontrollwunde als gleichwertig eingestuft.

Zusammenfassung: Die Ergebnisse dieser Studie waren vielversprechend, durch Sericare® eine beschleunigte Wundheilung bei Patienten mit EB zu erreichen. Zudem konnten wichtige Erkenntnisse für die Planung weiterer prospektiver Studien gewonnen werden.

Weder die Patienten noch die Autorin haben eine persönliche finanzielle Kompensation für die Durchführung der Studie erhalten. Die Autorin hat aber vereinzelt eine Beratertätigkeit v.a. für die Planung weiterer Studien wahrgenommen.

