

„Dermokosmetika gegen Hautalterung“

GD Gesellschaft für Dermopharmazie
Gustav-Heinemann-Ufer 92
50968 Köln
Tel.: 02162/67454
Fax: 02162/80589
E-Mail: webmaster@gd-online.de



Inhaltsverzeichnis:

- 1 Präambel
- 2 Demographische Entwicklung,
Marktentwicklung
- 3 Zielgruppe und Zweck
- 4 Definition Dermokosmetika gegen
Hautalterung
- 5 Alterungsprozesse der Haut
- 6 Formulierungen und Inhaltsstoffe von
Dermokosmetika gegen Hautalterung
- 7 Erwünschte Wirkungen und
Wirksamkeitsnachweise
- 8 Unerwünschte Wirkungen und
Verträglichkeitsnachweise
- 9 Dokumentation
- 10 Literatur
- 11 Verfahren zur Konsensbildung

1 Präambel

Mit zunehmender Lebenserwartung und Aktivität bis ins hohe Alter wachsen die Erwartungen an ein länger währendes jugendliches Aussehen. Eine gezielte kosmetische Prävention bringt neben der Verbesserung des persönlichen Lebensgefühls auch sozio-ökonomische Vorteile im Sinne einer Vorbeugung krankhafter Hautveränderungen mit sich.

Die zunehmende medizinische Bedeutung dermocosmetischer Produkte gegen Hautalterung betrifft Industrie, Medizin und Handel hinsichtlich Herstellung, Aufklärung und Produktauswahl. Zur Prävention und Milderung der Alterserscheinungen der Haut sollten Kosmetika Verwendung finden, deren Qualität gesichert ist, das heißt, galenische Eigenschaften, erwünschte und unerwünschte Wirkungen sollen hinreichend untersucht und dokumentiert sein.

Zur Umsetzung dieser Anforderungen gab es bis zur Veröffentlichung der ersten Fassung dieser Leitlinie im März 2010 kein interdisziplinär abgestimmtes Konzept. Die Fachgruppe Dermokosmetik der GD Gesellschaft für Dermopharmazie stellt es sich daher als unabhängige Organisa-

tion zur Aufgabe, Mindestanforderungen zur Qualität und Dokumentation festzulegen. Diese Leitlinie soll allen, die mit Dermokosmetika gegen Hautalterung befasst sind, als Orientierung dienen. Zu diesem Zweck werden Entstehung und Merkmale der Hautalterung sowie Formulierungen und Inhaltstoffe entsprechend verwendeter Dermokosmetika erläutert, wobei ein besonderes Augenmerk auf Wirkstoffe sowie auf Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweise gerichtet wird.

Die Leitlinie wurde von einer interdisziplinären Expertengruppe unter Auswertung der relevanten Literatur erarbeitet. Sie gilt für „Standardsituationen“ und berücksichtigt die aktuellen, zu den entsprechenden Fragestellungen zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Erkenntnisse. Sie bedarf der ständigen Überprüfung und eventuellen Änderung auf dem Boden des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes und der Anwendbarkeit in der täglichen Praxis. Ihre Beachtung garantiert nicht in jedem Fall das Erreichen des angestrebten Zieles. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Andere Maßnahmen und Produkte gegen Hautalterung (zum Beispiel „Filler“-Produkte, Botulinumtoxin und verwandte Stoffe, chemische Peelings) sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

2. Demographische Entwicklung, Marktentwicklung

In Deutschland hat sich die mittlere Lebenserwartung für ein neugeborenes Kind zwischen 1875 und heute verdoppelt. Um 2040 wird nach Studien des Statistischen Bundesamtes der Anteil der über 60-jährigen Einwohner in Deutschland auf circa ein Drittel der Gesamtbevölkerung anwachsen, wobei ein deutlicher Frauenüberschuss zu verzeichnen sein wird. Der Anteil der über 80-Jährigen wird auf mehr als

12 Prozent steigen [1].

Der verbesserte Gesundheitsstatus der Bevölkerung führt zu mehr Aktivitäten bis ins hohe Alter, verbunden mit dem Wunsch, sich möglichst lange ein attraktives, jugendliches Aussehen zu bewahren. Dieses Bestreben fördert die Bereitschaft, in sich selbst zu „investieren“, sei es nun durch die Verwendung von Kosmetika oder durch die Inanspruchnahme von Maßnahmen der ästhetischen Chirurgie. Nach Angaben der Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland (GÄCD) finden mittlerweile bundesweit bereits über 100.000 Faltenbehandlungen pro Jahr statt.

Mit steigender Tendenz des Verbrauchers, seine Haut als „empfindlich“ einzustufen, gewinnt die Beratung beim Dermatologen und in der Apotheke an Bedeutung. Die Industrie stellt sich durch ein breit gefächertes Angebot darauf ein. Gemäß einer Kommunikationsanalyse empfindet es etwa die Hälfte aller Frauen zwischen 14 und 64 Jahren als positiv, dass es eine immer größere Auswahl an Anti-Aging-Kosmetika gibt und legt beim Kauf dieser Produkte Wert auf gute Beratung [2].

3. Zielgruppe und Zweck

Zielgruppe dieser Leitlinie sind Personen, die Dermokosmetika gegen Hautalterung entwickeln, herstellen, prüfen, analysieren, vermarkten oder zu ihrer Anwendung beraten.

Diese Leitlinie ist eine systematisch erarbeitete Darstellung und Empfehlung, um die oben genannten Personen bei Entscheidungen über angemessene Maßnahmen im Zusammenhang mit Dermokosmetika gegen Hautalterung zu unterstützen.

4. Definition Dermokosmetika gegen Hautalterung

Als Dermokosmetika hat die Gesellschaft für Dermopharmazie kosmetische Mittel definiert, bei denen der kosmetische Anwendungszweck unter Mitberücksichtigung dermatologischer und pharmazeutischer Gesichtspunkte erreicht wird. Da solche kosmetischen Mittel auch unterstützend zur Vorbeugung und Behandlung von Hauterkrankungen eingesetzt und mitunter auf vorgeschädigter Haut angewendet werden, sollten sie bestimmte Vorgaben hinsichtlich ihrer Qualität und Dokumentation erfüllen.

Dermokosmetika gegen Hautalterung sollten pflegende, schützende und aufbauende Eigenschaften aufweisen, um degenerativen Veränderungen der Haut entgegenzuwirken. Um Dermokosmetika gegen Hautalterung als sinnvoll und sicher einstufen zu können, muss ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit mit geeigneten wissenschaftlichen Methoden geprüft worden sein.

5. Alterungsprozesse der Haut

Unter Hautalterung versteht man den allmählichen, kumulativen Verlust bestimmter Eigenschaften der jugendlichen Haut, die für Merkmale wie Straffheit, Dehnbarkeit, Elastizität und Pigmentierung verantwortlich sind [3].

Die Alterungsprozesse der Haut sind nicht nur genetisch bedingt (intrinsische Hautalterung), sondern werden auch durch die Umwelt und das individuelle Verhalten gefördert (extrinsische Hautalterung). Faktoren wie UV-Strahlung, Umweltschadstoffe und mechanische Beanspruchung spielen hierbei eine Rolle. Alterungsprozesse sind Folge der Veränderung physiologischer Abläufe und der Verlangsamung der Regenerationsfähigkeit.

Die Veränderungen beziehen sich

- in der Epidermis auf die Proliferation der Keratinozyten und die Differenzierung zum Korneozyten sowie auf die Anzahl und Funktionalität Langerhans-Zellen,
- in der Dermis auf die Proliferation der Fibroblasten,
- in der Subcutis auf die Ausbildung der Fettzellen und
- in der dermo-epidermalen Junktionszone auf die Abflachung der epidermalen Zapfen und corialen Papillen

Zusätzlich kommt es

- zu einem beschleunigten enzymatischen Abbau von kollagenen und elastinen Fasern durch Matrix-Metalloproteinasen (MMP),
- zu einer Verminderung der kapillaren Durchblutung sowie der Talg- und Schweißdrüsenaktivität sowie
- zu einer Störung der Melaninproduktion und Pigmentverteilung.

Die Folgen der oben genannten Prozesse stellen sich dar als

- Abnahme der Hautdicke,
- Verminderung der Reservoir- und Barrierefunktion und Erhöhung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL),
- Zunahme der Empfindlichkeit und Verletzbarkeit,
- Verminderung der Anzahl und Qualität der elastinen und kollagenen Fasern mit Veränderung der Bindegewebsstruktur und
- Turgorverlust.

Aus den dargestellten physiologischen Alterungsprozessen ergeben sich sichtbare und spürbare Alterserscheinungen der Haut.

Dazu gehören

- Trockenheit, Rauigkeit, Schuppung und Juckreiz,
- Hautverdünnung („Pergamenthaut“),
- Falten unterschiedlicher Ausprägung,
- Geweberschlaffung,
- Volumenverlust und
- Pigmentunregelmäßigkeiten.

Die folgende Tabelle zeigt die unterschiedlichen Merkmale intrinsisch beziehungsweise extrinsisch gealterter Haut auf [4].

Während die intrinsische Hautalterung, das sogenannte „Zeitaltern“, nicht beeinflussbar ist, kann man der extrinsischen Hautalterung, auch „Umweltaltern“ oder „Lichtaltern“

Intrinsisch gealterte Haut	Extrinsisch gealterte Haut
„Altersgemäßes Hautbild“	„Vorzeitig gealtertes Hautaussehen“
Feine Einziehungen und Falten	Grobe Runzeln, tiefe Falten
Dünn, blass, trocken, verletzlich	Häufig sehr trocken, schuppig, stumpf
Gleichmäßige Pigmentierung	Ungleichmäßige Pigmentierung
Normaler Melaningehalt	Vermehrte Anzahl von Melanin-/Nävuszellnävi, Lentigines
Unverändertes Stratum corneum	Verdicktes Stratum corneum
Geringgradige Atrophie der dermoepidermalen Junktionszone	Ausgedehnte Atrophie der dermoepidermalen Junktionszone
Verringerung der Mikrovaskularisation Purpura senilis	Prominente vaskuläre Veränderungen Teleangiektasien Ekchymosen perivaskulär entzündliches Infiltrat
Elastizitätsverlust des Bindegewebes	Ausgeprägte Elastose
Verminderung der Talg- und Schweißdrüsenproduktion	Verminderung der Talg- und Schweißdrüsenproduktion
Benigne Neoplasien (zum Beispiel seborrhoische Keratosen, Basaliome)	Benigne Neoplasien (zum Beispiel seborrhoische Keratosen, Basaliome)
	„Carcinoma in situ“ (aktinische Keratosen)
	maligne Neoplasien (Spinaliome)

genannt, durch entsprechende Maßnahmen gezielt entgegenwirken. Eine kontinuierliche Pflege der Haut mit adäquaten Dermokosmetika und ein vernünftiger Umgang mit potenziell schädigenden Faktoren (zum Beispiel oxidativer Stress durch UV-Exposition oder Rauchen) sind wirksame Maßnahmen gegen eine frühzeitige Hautalterung.

6. Formulierungen und Inhaltsstoffe von Dermokosmetika gegen Hautalterung

6.1. Formulierungen

Die Eigenschaften von Dermokosmetika gegen Hautalterung sind an die Gesamtformulierung und nicht an einzelne Inhaltsstoffe geknüpft. Der wissenschaftliche Erkenntnisstand erlaubt als Grundlagen für Dermokosmetika gegen Hautalterung grundsätzlich unterschiedliche Formulierungstypen. Am häufigsten verwendet werden Cremes und Lotionen, bei denen es sich um W/O-Emulsionen, O/W-Emulsionen, multiple Emulsionen oder lamellare Systeme handeln kann. Doch auch lipidfreie Hydrogele kommen als Grundlagen zum Einsatz.

Zahlreiche Kosmetika mit Anti-Aging-Anspruch versprechen viel, doch unterstützen oft nur wenige wissenschaftliche Daten die ausgelobte Wirkung. Bei der Sichtung medizinisch-wissenschaftlicher Datenbanken stellt man fest, dass die Anzahl und Qualität der Studien, in denen die Anti-Aging-Effekte dieser Produkte aufgezeigt werden, meist gering sind. Die vorliegende Leitlinie konzentriert sich deshalb auf Formulierungen und Inhaltsstoffe, die wissenschaftlich gut dokumentiert sind.

6.2. Kosmetische Wirkstoffe

Inhaltsstoffe von Dermokosmetika, die zur Wirksamkeit des betreffenden Produktes beitragen

sollen, werden auch als „kosmetische Wirkstoffe“ bezeichnet. Zu den wichtigsten Wirkstoffen in Dermokosmetika gegen Hautalterung zählen Substanzen mit antioxidativen Eigenschaften, so etwa Vitamin A und seine Derivate, die Vitamine C und E, Niacinamid (Vitamin B3), Alpha-Liponsäure, Coenzym Q10 und pflanzliche Polyphenole.

Unter dem Begriff Antioxidanzien wird eine heterogene Gruppe von Wirkstoffen zusammengefasst, die in der Haut die Konzentration von freien Radikalen – diese gelten als Hauptursache der Hautalterung – reduzieren. Verschiedene freie Sauerstoffradikale (etwa das Superoxidanion, Wasserstoffperoxid und Singulett-Sauerstoff) schädigen Membranen, DNA, Lipide und Proteine einschließlich des Kollagens [5]. Der kumulative Kollagenschaden zerstört die Struktur der Haut und trägt zur Bildung von Falten bei.

Der Organismus schützt die Haut durch Antioxidanzien wie die Vitamine A, C und E, das Triterpen Squalen und das mit Vitamin E strukturverwandte Ubichinon-10 (Coenzym Q10). Diese Substanzen geben Elektronen ab und neutralisieren dadurch freie Radikale [6, 7]. Die Menge der Antioxidanzien nimmt mit fortschreitendem Alter ab [8]. Zudem werden durch zahlreiche extrinsische Einflüsse wie UV-Strahlung [9], Rauchen [10] oder oxidative Umwelttoxine reaktive Radikale induziert, die den physiologischen antioxidativen Status der Haut weiter erschöpfen.

Mit Hilfe diverser dermokosmetischer Produkte wird versucht, der Haut Antioxidanzien von außen zuzuführen [11]. Die in Anti-Aging-Kosmetika verwendeten Antioxidanzien sollen jedoch nicht nur als „Radikalfänger“ wirken, sondern darüber hinaus auch den Kollagenstoffwechsel anregen.

Neben Antioxidanzien stehen in jüngerer Zeit vor allem Phytohormone, insbesondere Isoflavone, und Polypeptide im Mittelpunkt des Interesses. Während Phytohormone wie Östrogene aufbauende Wirkungen in der Haut erzielen sollen, wird bioaktiven Peptiden die Fähigkeit zugesprochen, Regenerationsprozesse im Bindegewebe zu fördern [12].

Für eine abschließende Bewertung der erwähnten kosmetischen Wirkstoffe ist jedoch stets der Einfluss der Grundlage mit zu berücksichtigen. Im Sinne einer evidenzbasierten Dermokosmetik sollte die Wirksamkeit ausgelobter Wirkstoffe durch aussagefähige Studien bis hin zu einer placebokontrollierten, doppelblinden In-vivo-Studie gegen die jeweilige Grundlage ohne Wirkstoff belegt werden.

Um Transparenz bezüglich dieser Anforderung zu schaffen, werden die in Dermokosmetika gegen Hautalterung eingesetzten kosmetischen Wirkstoffe in der vorliegenden Leitlinie erstmalig in drei Kategorien eingeteilt:

1. Wirkstoffe mit in vivo belegter Wirksamkeit
 - 1.1. Wirksamkeitsnachweis in placebokontrollierten Doppelblindstudien (PKDB-Studien)
 - 1.2. Wirksamkeitsnachweis in sonstigen mit objektivierbaren Methoden durchgeführten Studien (keine PKDB-Studien)
2. Wirkstoffe mit in vitro belegter Wirksamkeit
3. Sonstige ausgelobte Wirkstoffe

Grundlage für die Kategorisierung der verschiedenen Wirkstoffe waren Recherchen in der

Datenbank PubMed unter Eingabe relevanter Suchbegriffe.

6.2.1. Wirkstoffe mit in vivo belegter Wirksamkeit

6.2.1.1. Wirksamkeitsnachweis in placebokontrollierten Doppelblindstudien (PKDB-Studien)

Vitamin A und seine Derivate

Vitamin A (Retinol) ist ein natürliches Antioxidans in der Haut. Die biologisch aktive Form von Vitamin A ist die all-trans-Retinsäure (Tretinoin, Retin A, Vitamin-A-Säure). In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die topische Anwendung von all-trans-Retinsäure das allgemeine Erscheinungsbild der Haut, feine und mitteltiefe Falten, die Hautrauigkeit, die Pigmentation und den Elastizitätsverlust zu verbessern vermag [13, 14].

Da es sich bei all-trans-Retinsäure um einen verschreibungspflichtigen Arzneistoff handelt, der in kosmetischen Mitteln nicht eingesetzt werden darf, wird auf ihn hier nicht im Detail eingegangen. In kosmetischen Mitteln dürfen nur weniger potente Formen von Vitamin A verwendet werden wie freies Retinol, Retinylpalmitat (Ester aus Retinol und Palmitinsäure) und Retinaldehyd. Diese Stoffe werden in der Haut in die biologisch aktive all-trans-Retinsäure umgewandelt [15].

Mehrere wissenschaftliche Studien haben den Effekt von Vitamin-A-Derivaten in Dermokosmetika gegen Hautalterung untersucht. Eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie an 36 Probanden mit deutlichen klinischen Zeichen der Hautalterung auch am Körper zeigte auf, dass eine 0,4-prozentige Retinolhaltige Lotion bereits bei dreimal wöchentlicher

Applikation nach 24 Wochen klinisch zu einer signifikanten Verminderung feiner Fältchen und biochemisch zu einer signifikant erhöhten Glykosaminoglykan- und Prokollagen-1-Synthese führte [16].

In einer anderen Studie [17] wurde 0,5-prozentiges Retinaldehyd über 18 Wochen im Bereich der lateralen Augenfältchen appliziert. Optische Profilometrie wurde eingesetzt, um eine quantitative Bewertung der Hauttextur, der Faltentiefe, der Hautrauigkeit und anderer Parameter zu bestimmen. Am Ende der Studie fand sich eine signifikante Reduktion der Faltentiefe und der Hautrauigkeit.

Eine weitere Studie zeigte, dass bereits eine siebentägige Applikation von einprozentigem Retinol die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix deutlich verbessern kann [18]. Die anschließende histologische Untersuchung zeigte eine Zunahme der Fibroblasten und der Kollagensynthese bei gleichzeitiger Abnahme der Matrix-abbauenden Metalloproteinasen (MMP 1) im Vergleich zu einer nicht behandelten Kontrollgruppe.

Der positive Effekt von topisch appliziertem Retinol, von Retinaldehyd und all-trans-Retinsäure auf den Kollagenstoffwechsel wurde in weiteren Studien belegt. Zum einen wird die Kollagenneosynthese induziert und zum anderen der UV-induzierte Kollagenschaden durch eine reduzierte Expression von Kollagen-abbauenden Enzymen wie MMP-1 vermindert [19, 20].

Vor kurzem wurde eine randomisierte Doppelblindstudie veröffentlicht, bei der die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination von Retinol, Retinylacetat, Retinylpalmitat in einer Gesamtkonzentration von 1,1 Prozent mit einer verschreibungspflichtigen 0,025-prozentigen Tretinoin-Creme verglichen wurde

[21]. Die Zubereitungen wurden von 34 in zwei Gruppen eingeteilten Frauen mit mild bis mäßig lichtgeschädigter Haut über drei Monate einmal täglich angewendet.

Nach vier, acht und 12 Wochen wurden von einem Arzt die Parameter grobe und feine Fältchen, Gesamtgrad der Lichtschädigung, Festigkeit der Haut, Hautfarbe und Unregelmäßigkeit der Pigmentierung sowie die Verträglichkeit bewertet. Zudem wurden digitale Fotografien und ein von den Studienteilnehmerinnen ausgefüllter Selbstbewertungsfragebogen ausgewertet.

Bezüglich aller Wirksamkeitsparameter konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Produkten festgestellt werden. Lediglich bei der Verträglichkeit nach 12 Wochen wurde ein kleiner, aber signifikanter Unterschied zugunsten der Tretinoin-Creme beobachtet. Allerdings wurden die Nebenwirkungen bei beiden Produkten als sehr gering und klinisch nicht relevant bewertet.

Vor kurzem wurde auch ein weiterer Mechanismus nachgewiesen, über den Retinol seine Anti-Aging-Effekte ausübt [22]. In kultivierten menschlichen Hautfibroblasten induzierte Retinol die Expression des Elastin-Gens und die Bildung von elastischen Fasern. Wie mittels quantitativer PCR und immunhistochemischer Färbung dokumentiert wurde, führte die topische Applikation von niedrig dosiertem Retinol (0,04 %) auf kultivierte menschliche Hautbiopsien zu einer erhöhten Synthese von Tropoelastin und Fibrillin-1 auf der mRNA- und Proteinebene.

Zudem konnte in der Luna-Färbung im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle ein dichteres Elastinfaser-Netzwerk in den mit Retinol behandelten Biopsien nachgewiesen werden. Diese Daten zeigen, dass Retinol seine Anti-Aging-Effekte

nicht nur über eine Steigerung der epidermalen Proliferationsrate und der Kollagensynthese ausübt, sondern auch über eine Erhöhung der Synthese elastischer Fasern.

Vitamin C (L-Ascorbinsäure)

Vitamin C, ein wasserlösliches Antioxidans, kommt in hohen Konzentrationen in Früchten und Tee vor [23, 24]. Seine biologisch aktive Form, die L-Ascorbinsäure, eine alpha-Hydroxysäure, fungiert als Co-Faktor in der Kollagensynthese. Vitamin C gehört zu den bestuntersuchten Anti-Aging-Wirkstoffen. Seine Effektivität wurde in mehreren placebokontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen [25, 26].

In einer dieser Studien wurde bei Probanden eine fünfprozentige Vitamin C-Zubereitung auf einen Unterarm und Placebo auf den anderen Unterarm über sechs Monate appliziert [26]. Nach diesem Zeitraum zeigte sich eine erhöhte Expression des Typ-1- und des Typ-3-Kollagens sowie des Gewebeinhibitors der MMP-1. Des Weiteren konnte eine Zunahme elastischer Fasern und eine Reorganisation von Kollagen-Typ-1-Bündeln festgestellt werden.

Einige Arbeitsgruppen haben die optische Profilometrie benutzt, um die signifikante Verbesserung der Hauttextur, des Faltenreliefs und der Hautraugigkeit nach Anwendung von Vitamin-C-haltigen Zubereitungen zu dokumentieren [27, 28]. So wurde bei Personen mit mäßig lichtgeschädigter Gesichtshaut nach dreimonatiger Anwendung einer 10-prozentigen Vitamin C-Zubereitung eine signifikante Verbesserung der Oberflächenstruktur, der feinen Fältchen und der Hautelastizität im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle festgestellt [27].

Diese Befunde wurden durch histologische Untersuchungen bestätigt. In einer Studie, bei

der eine 10-prozentige Vitamin C-Formulierung auf die eine Wange von Freiwilligen appliziert und mit der anderen, nicht behandelten Wange verglichen wurde, zeigte sich in den nach 12-wöchiger Behandlung entnommenen Probiopsien eine Zunahme des Kollagens in der Grenzzone (das Bindegewebe unmittelbar unter der Epidermis) und eine erhöhte Expression des Gens für Typ-1-Kollagen [29]. Eine weitere Untersuchung zeigte, dass Vitamin C auch die epidermale Differenzierung fördert [30].

In einer kürzlich publizierten placebokontrollierten Studie [31] wurden die Effekte einer neuen Vitamin-C-haltigen Formulierung an 20 asiatischen Probandinnen mit lichtgeschädigter Haut (Hauttyp III und IV nach Fitzpatrick) untersucht. Die Formulierung enthielt 23,8 Prozent L-Ascorbinsäure sowie zwei penetrationsverstärkende Zusätze (N-Methyl-2-pyrrolidon und Dimethylisosorbid). Zudem wurde Iontophorese eingesetzt, um eine möglichst maximale Menge der Formulierung in die Haut einzubringen. Die Probandinnen trugen die Formulierung, im Wechsel mit einer Feuchtigkeitscreme, einmal täglich über zwei Wochen auf eine Gesichtshälfte auf und wurden weitere vier Wochen nachbeobachtet. Als Kontrolle diente die andere Gesichtshälfte, auf die nur die Feuchtigkeitscreme aufgetragen wurde.

Bei 80 Prozent der Probandinnen konnte nach 14 Tagen auf der mit der Vitamin-C-Zubereitung behandelten Gesichtshälfte eine exzellente oder gute Verbesserung des Gesamtgrades der Lichtschädigung erreicht werden (Abnahme um zwei oder drei Stufen auf der 5-Punkte Dover-Skala). Zudem beurteilten 75 Prozent der Studienteilnehmerinnen das erzielte Ergebnis als mindestens zufriedenstellend. Ferner wurde mit objektivierbaren Messmethoden eine signifikante Zunahme der Hauthelligkeit, eine signifikante Abnahme des Erythems sowie eine signifikante

Abnahme der Hautrauigkeit im Vergleich zur Kontrollseite festgestellt. Vier Wochen nach dem letzten Auftragen der Zubereitung waren die genannten Parameter bis auf die Hautrauigkeit immer noch signifikant verbessert.

Ein allgemeines Problem topischer Vitamin-C-Zubereitungen ist deren Instabilität und Empfindlichkeit gegenüber Oxidationseinflüssen wie Luft und UV-Licht. Nach fortgeschrittener Oxidation verlieren Vitamin-C-haltige Zubereitungen ihre Wirksamkeit. Aus diesem Grunde müssen sie zuverlässig vor Licht- und Lufteinfluss geschützt werden. Ansonsten kann es bereits wenige Stunden nach Öffnen des Behältnisses zur vollständigen Inaktivierung des Wirkstoffs kommen.

Alpha-Liponsäure

Alpha-Liponsäure ist ein Antioxidans, das in der Haut nicht vorkommt, aber sehr häufig als Zusatz in dermocosmetischen Cremes verwendet wird [32]. Als lipophiles Coenzym, das vor allem in den Mitochondrien zu finden ist und vom humanen Organismus selbst ausreichend synthetisiert werden kann, ist Alpha-Liponsäure in der Lage, freie Sauerstoffradikale wie Wasserstoffperoxid, Hydroxyl-Radikale, Superoxidradikale und Stickoxide zu neutralisieren [33].

In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde bei 12 Freiwilligen eine fünfprozentige Alpha-Liponsäure-Creme zweimal täglich auf eine Wange appliziert [34]. Mittels Laserprofilometrie konnte nach 12 Wochen eine 50-prozentige Reduktion der Hautrauigkeit festgestellt werden. Auf die andere Gesichtshälfte wurde eine Creme mit 0,3-Prozent Coenzym Q10 und 0,03 Prozent Acetyl-L-Carnitin aufgetragen, die zu einer 40-prozentigen Reduktion der Hautrauigkeit führte. Obwohl dieser Unterschied statistisch nicht

signifikant war, zeigte die Selbsteinschätzung der Probanden eine deutliche Bevorzugung der Alpha-Liponsäure-Creme.

Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass Alpha-Liponsäure nicht nur antioxidativ wirkt, sondern auch die Biosynthese von neuem Kollagen in humanen dermalen Fibroblasten verbessert [35]. Im Einzelnen konnte eine erhöhte Expression und Ablagerung von Typ-1-Kollagen sowie eine erhöhte Expression des Enzyms Prolyl-4-Hydroxylase, welches eine wichtige Rolle im Kollagenstoffwechsel spielt, nachgewiesen werden.

Polypeptide

Eine vergleichsweise neue Entwicklung unter den in Dermocosmetika gegen Hautalterung eingesetzten Wirkstoffen stellen die Polypeptide dar. 1993 wurde gefunden, dass ein Polypeptidsubfragment vom Typ-1-Kollagen, Lysin-Threonin-Threonin-Lysin-Serin, die Synthese von Typ-1-Kollagen, Typ-3-Kollagen und Fibronectin in der menschlichen Lunge und in dermalen Fibroblasten dosis- und zeitabhängig signifikant erhöht [12]. Um dieses Peptid lipophiler zu machen und dadurch seine Penetration in die Haut zu erhöhen, wurde es an Palmitinsäure gebunden und unter dem Namen Palmitoyl-Lysin-Threonin-Threonin-Lysin-Serin (pal-KTTKS; INCI-Bezeichnung: Palmitoyl Pentapeptide-4) 2003 patentiert [36].

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde eine Zubereitung mit 0,005 Prozent pal-KTTKS auf das rechte periokuläre Areal zweimal täglich über 28 Tage appliziert [36]. Dies führte, wie mit Hilfe der optischen Profilometrie gezeigt wurde, zu einer quantitativen Abnahme von Falttiefe, Faltdicke und Hautrigidität um 18, 37 beziehungsweise 21 Prozent. Diese Ergebnisse wurden in zwei weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudien bestätigt [37,

38]. Studien an kultivierter menschlicher Haut, die mit pal-KTTKS inkubiert wurde, zeigten einen dosisabhängigen Anstieg in der Synthese von Typ-4-Kollagen und von Glykosaminoglykan [36].

Vor kurzem wurde für ein weiteres Polypeptid, das Tetrapeptid namens GEGK mit der Aminosäure-Sequenz Glycin- Glutaminsäure-Lysin- Glycin (INCI-Bezeichnung: Tetrapeptid-21), ein Anti-Aging-Effekt nachgewiesen [39]. Untersuchungen an humanen dermalen Fibroblasten zeigten eine 2,8-fache Erhöhung des Typ-1-Kollagens, eine 5,7-fache Erhöhung der Hyaluronsäuresynthese 1 und eine starke Erhöhung von Fibronectin nach 24-stündiger Inkubation mit GEGK in einer Konzentration von 0,001 Prozent.

In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde eine 0,005-prozentige GEGK-Zubereitung von 10 Frauen (Alter über 35 Jahre) einmal täglich auf die Haut am Gesäß und am Unterarm appliziert [39]. Die Zubereitung führte zu einem signifikant höheren Anstieg von Typ-1-Kollagen (COL1A1) als die entsprechend Placebo-Formulierung. Zudem konnte nur nach Applikation der GEGK-Zubereitung ein Anstieg von Prokollagen, Hyaluronsäure und Fibronectin festgestellt werden. Verschiedene Elastizitätsparameter waren im Vergleich zum Placebo ebenfalls deutlich, aber nicht signifikant verbessert.

In einer weiteren In-vivo-Studie mit 60 Probanden wurden die Effekte von GEGK und pal-KTTKS auf die Hautelastizität, Faltentiefe und Hautrauigkeit nach achtwöchiger Applikation auf die Innenseite der Unterarme verglichen [39]. Eine Zubereitung mit 0,001 Prozent GEGK führte zu einem Anstieg der Hautelastizität von 41,3 Prozent, während für die pal-KTTKS-haltige Zubereitung ein Elastizitätsanstieg von 35,6 Prozent gefunden wurde. Die mittels Visio-scan ermittelte Faltentiefe konnte durch die

0,001-prozentige GEGK-Zubereitung um acht Prozent und durch eine 0,01-prozentige GEGK-Zubereitung um 12,2 Prozent reduziert werden. Zudem wurde die Glättungsrautiefe durch die 0,01-prozentige Zubereitung (41,9 Prozent) signifikant stärker verbessert als durch die pal-KTTKS-Zubereitung (18 Prozent).

In einer dritten placebokontrollierten Studie wurde der Effekt von GEGK auf die Gesichtsfalten untersucht [39]. Die Hautrauigkeit wurde dabei mittels Primos Pico Systems gemessen. Dabei wurde eine signifikante Glättung der periokulären Fältchen nach vier Wochen um 6,1 Prozent und nach acht Wochen um 9,5 Prozent festgestellt, während die korrespondierende Placebo-Zubereitung keinen signifikanten Effekt zeigte.

Die Effekte eines weiteren Peptids, nämlich eines Dipeptids bestehend aus Prolin und Hydroxyprolin, wurden bisher nur in einer In-Vitro-Studie an dermalen Fibroblasten untersucht [36]. Dabei führte die Zugabe dieses Dipeptids (200 nmol/ml) zu einer 1,5-fachen Steigerung der Proliferationsrate und zu einem 3,8-fachen Anstieg der Hyaluronsäuresynthese [40].

Die Kombination von mehreren Peptiden kann offensichtlich die Anti-Aging-Effekte einer Formulierung steigern. Dies wurde in einer vierwöchigen placebokontrollierten Doppelblindstudie an 22 Probanden mit moderaten periorbitalen Fältchen gezeigt, die zweimal täglich eine Formulierung mit drei Prozent eines Triple-Peptid-Komplexes angewendet hatten [41]. Der Peptid-Komplex bestand aus einem aus Reis extrahierten Tripeptid, einem Hexapeptid mit ähnlichen Sequenzen wie humanes Kollagen und einem aus Einkorn extrahierten Dipeptid-Dimer. Für die betreffende Formulierung wurde mit Hilfe der Profilometrie eine signifikante Verbesserung der periorbitalen Fältchen im Ver-

gleich zu Placebo festgestellt [41].

In vorhergehenden In-Vitro-Untersuchungen an humanen Hautfibroblasten konnte durch Zugabe von ein Prozent des Triple-Peptid-Komplexes eine signifikante Erhöhung von Typ-IV-Kollagen im Vergleich zu den nicht behandelten Zellen festgestellt werden [41]. Durch die Zugabe der Einzelkomponenten des Komplexes wurde dagegen kein solcher Effekt erzielt.

Die Antiaging-Effekte von Polypeptiden lassen sich auch in kombinierten kosmetischen Behandlungskonzepten ausnutzen. Ein solches Konzept – bestehend aus einem Sonnenschutzmittel mit Lichtschutzfaktor 30 und Zusätzen von Niacinamid, Peptiden und Antioxidanzien, einer Feuchtigkeitscreme mit Niacinamid und Peptiden sowie einem Anti-Falten-Produkt mit Niacinamid, Peptiden und 0,3 Prozent Retinylpropionat– wurde in einer achtwöchigen randomisierten In-vivo-Studie an 196 Frauen mit moderaten bis mäßig schweren periorbitalen Falten auf Wirksamkeit geprüft im Vergleich zu einer verschreibungspflichtigen 0,02-prozentigen Tretinoin-Zubereitung [42]. Die Probandinnen der Kontrollgruppe verwendeten neben der Tretinoin-Zubereitung nur noch ein feuchtigkeitsspendendes Sonnenschutzmittel, ebenfalls mit Lichtschutzfaktor 30.

Zur Beurteilung der Gesichtsfalten wurden eine Expertenbewertung, eine Fotoanalyse und eine Selbstbewertung durch die Probandinnen durchgeführt. Die Verträglichkeit wurde, in Ergänzung zu einer Selbstbewertung, anhand von klinischen Parametern wie Erythem und Trockenheit, durch Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) und anhand von Veränderungen des Proteingehaltes im Stratum corneum beurteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass das kosmetische Behandlungskonzept im Vergleich

zu der Tretinoin-Zubereitung nach acht Wochen bei allen gemessenen Parametern signifikant stärker wirksam und gleichzeitig besser verträglich war [42].

Salicyloyl-Phytosphingosin

Salicyloyl-Phytosphingosin (SP) gehört zur Stoffgruppe der Sphingolipide, die in den letzten Jahren zunehmendes Interesse in der Hautphysiologie erfahren haben. SP wird durch Fermentation von Hefen gewonnen. Dabei entsteht das hautidentische Phytosphingosin, der Grundbaustein von Ceramid-3, der anschließend durch Veresterung mit Salicylsäure lipophiler und damit penetrationsfähiger gemacht wird. Sowohl in vitro als auch in kontrollierten In-vivo-Studien konnte gezeigt werden, dass SP bei Einsatz in geeigneten Grundlagen schon in einer Konzentration von 0,2 Prozent die Zeichen der lichtgeschädigten Altershaut vermindert [43].

In Zellkulturversuchen an dermalen Fibroblasten bewirkte SP einen signifikanten Anstieg von extrazellulärem Prokollagen-1, das bei lichtgeschädigter Altershaut vermindert ist. Darüber hinaus wurde in umfangreichen DNA-Chip-Experimenten mit Keratinozytenkulturen festgestellt, dass SP zahlreiche Gene hochreguliert, die für die Reparatur epidermaler Strukturen, den Lipid-Metabolismus der Haut und die Bildung der Hautbarriere verantwortlich sind [44].

In einer placebokontrollierten In-vivo-Studie applizierten 30 Probanden (Alter: 41 bis 69 Jahre) mit moderat lichtgeschädigter Haut zweimal täglich über vier Wochen eine 0,2-prozentige SP-haltige Creme periorbital auf der einen und die korrespondierende Placebo-Creme auf der anderen Seite. Auf der Seite, wo die SP-Creme aufgetragen wurde, kam es zu einer deutlichen Reduktion der Faltentiefe und – gemessen über die Parameter für Hautglätte und Hautraugigkeit

– zu einer deutlichen Verbesserung des Faltenreliefs. Objektiviert wurden diese Effekte mit Hilfe der FOITS-Messtechnik [43].

Im Rahmen der gleichen Studie wurden in Hautbiopsien auch die Effekte von SP auf die Expression von dermalen Markern wie Fibrillin-1, Prokollagen-I und MMP-1 untersucht. Fünf Probanden (Alter: 54 bis 71 Jahre) mit lichtgealterter Haut wurden drei Produkte (0,05-prozentige und 0,2-prozentige SP-Creme sowie eine 0,025-prozentige Tretinoin-Zubereitung) und die entsprechende Grundlage ohne Wirkstoff acht Tage vor der Biopsieentnahme unter Okklusion appliziert.

Bei der immunhistochemischen Auswertung der Biopsien wurde nach viertägiger Anwendung der 0,2-prozentigen SP-Creme ein im Vergleich zu Placebo signifikant erhöhter Anstieg von Fibrillin-1 (82 Prozent) und von Prokollagen-I (30 Prozent) nachgewiesen. Zudem kam es zu einer signifikanten Abnahme der MMP 1-Aktivität um 46 Prozent. Ähnliche Effekte wurden für die mitgetestete Tretinoin-Zubereitung beobachtet, mit Ausnahme der Erhöhung von Prokollagen-I [43].

Niedermolekulare Hyaluronsäure

In der ersten Fassung dieser Leitlinie waren Hyaluronsäure und Derivate als Wirkstoffe eingruppiert, deren Wirksamkeit zwar in experimentellen Studien und in einer kleineren In vivo-Untersuchung, aber noch nicht in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie dokumentiert wurde. Inzwischen liegt für bestimmte Hyaluronsäurefragmente ein Wirksamkeitsnachweis aus einer placebokontrollierten Doppelblindstudie vor. Diese Fragmente wurden deshalb jetzt unter der Bezeichnung „Niedermolekulare Hyaluronsäure“ in der Leitlinie neu eingeordnet.

Hyaluronsäure ist ein wichtiger Bestandteil des Bindegewebes, der bei der Zellproliferation eine Rolle spielt. Beim Menschen findet sich Hyaluronsäure unter anderem in der Lederhaut, wo sie aufgrund ihrer Fähigkeit, große Mengen an Wasser zu binden, dem Gewebe Festigkeit und Elastizität verleiht.

Ursprünglich in der Medizin zur Förderung der Wundheilung eingesetzt, gehört Hyaluronsäure heute zu den meist verwendeten Wirkstoffen gegen Hautalterung. Sie ist mit Abstand der wichtigste Wirkstoff, der zum Unterspritzen von Falten verwendet wird, aber auch in verschiedensten Dermokosmetika eingesetzt wird. Ihre Anwendung in der Anti-Aging-Kosmetik beruht auf der Beobachtung, dass mit zunehmendem Alter die Hyaluronsäureproduktion des Körpers abnimmt [45].

In experimentellen Studien wie auch in einer klinischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Hyaluronsäurefragmente bestimmter Länge, topisch appliziert, der Hautatrophie entgegenwirken. Mit Fragmenten mittlerer Länge gelang es, Keratinozyten in vitro zur Proliferation anzuregen. In einer kleineren klinischen Studie an sieben Probanden mit kortikosteroid- oder altersbedingter Hautatrophie und 17 Kontrollpersonen wurde gezeigt, dass die einmonatige Anwendung einer einprozentigen Präparation dieses Wirkstoffs zu einer signifikanten Zunahme der Hautdicke im Vergleich zu den Kontrollen führte [46]. Der Grund für die Selektivität der Wirkung ist noch unklar, doch sehen die Autoren in ihren Befunden einen Beleg für die Fähigkeit der verwendeten Hyaluronsäurefragmente, in die Epidermis zu penetrieren.

Erst vor kurzem wurde der Effekt von niedermolekularer Hyaluronsäure auf die Faltentiefe in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht [47]. In der achtwöchigen Studie

wendeten 76 weibliche Probandinnen zwischen 30 und 60 Jahren mit makroskopisch sichtbaren Augenfältchen („crow's feet“) jeweils einseitig zweimal täglich eine 0,1-prozentige Creme mit Hyaluronsäurefragmenten von unterschiedlichem Molekulargewicht (50, 130, 300, 800 und 2000 kDa) an. Kontralaterale Seite wurde die Cremegrundlage ohne Hyaluronsäure appliziert.

Die biophysikalische Evaluation der Effekte erfolgte nach 30 und nach 60 Tagen. Sie umfasste die Messung der Hornschichthydratation und der Hautelastizität sowie die Auswertung des Hautoberflächenprofils mittels Silikonabdrücken. Alle Hautareale, auf die eines der Prüfprodukte aufgetragen wurde, zeigten im Vergleich zur Placeboseite eine signifikante Steigerung der Hornschichthydratation und der Hautelastizität. Die kleineren Fragmente (50 und 130 kDa) bewirkten zudem eine signifikante Verringerung der Hautrauigkeit und eine nachhaltige Glättung des Hautoberflächenreliefs [47].

In weiterführenden In-vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Hyaluronsäurefragment mit einem Molekulargewicht von 50 kDa bessere Penetrationseigenschaften aufweist als Hyaluronsäurefragmente mit Molekulargewichten von mehr als 300 kDa [48]. Im Unterschied zu einem noch kleineren Fragment (20 kDa) wurde für die 50kDa-Hyaluronsäure keine erhöhte Freisetzung von TNF- α und damit keine proinflammatorische Aktivität festgestellt. Darüber hinaus beeinflusst die 50 kDa-Hyaluronsäure die Expression verschiedener Gene, welche die Differenzierung von Keratinozyten und die Bildung von interzellulären Tight-Junction-Komplexen steuern.

6.2.1.2. Wirksamkeitsnachweis in sonstigen mit objektivierbaren Methoden durchgeführten Studien (keine PKDB-Studien)

Vitamin E

Vitamin E ist der Oberbegriff für eine Gruppe von fettlöslichen, hitzestabilen Molekülen mit Chromanring und Kohlenstoff- und Wasserstoff-Seitenketten, zu denen auch alpha-, beta-, gamma- und delta-Tocopherol zählen. In Dermokosmetika gegen Hautalterung werden neben freiem Tocopherol auch Tocotrienol [49] und Vitamin-E-acetat verwendet.

Wie bei den meisten kosmetischen Wirkstoffen ist auch die Wirkung von Vitamin E vom Trägersystem und von der Einsatzkonzentration abhängig. Als kosmetischer Wirkstoff wird Vitamin E im Allgemeinen in Konzentrationen von zwei bis 25 Prozent eingesetzt. Bei geringeren Einsatzkonzentrationen sind nach derzeitigem Kenntnisstand keine Wirkeffekte auf die Haut zu erwarten. Was das Trägersystem betrifft, scheint Vitamin E aus Mikro- und Nanoemulsionen deutlich besser in die Haut zu penetrieren als aus Wasser-in-Öl-Emulsionen und Vaseline [50].

Topisch appliziertes Vitamin E soll das Hautrelief glätten, das Feuchthaltevermögen des Stratum corneum steigern, die Epithelialisierung der Haut beschleunigen, Enzymwirkungen erhöhen und photoprotektiv wirken [51]. Entsprechende Wirksamkeitsbelege aus In-vivo-Untersuchungen sind allerdings spärlich. In einer kleineren klinischen Untersuchung wurde nach vierwöchiger Anwendung eine hautglättende Wirkung gefunden [52].

In einer anderen In-vivo-Untersuchung mit kleinem Probandenkollektiv wurden für eine Vitamin-E-haltige Emulsion photoprotektive

Effekte aufgezeigt. Vor UV-Bestrahlung auf die Haut aufgetragen, wies die Formulierung gegenüber dem wirkstofffreien Trägersystem eine höhere antioxidative Kapazität auf und konnte UV-induzierte Erytheme und entzündliche Hautschäden wirkungsvoller verhindern als die Grundlage ohne Wirkstoff [53].

Zahlreiche weitere Wirksamkeitsnachweise für Vitamin E liegen aus In-vitro-Untersuchungen vor. So konnte an humanen Fibroblasten gezeigt werden, dass alpha-Tocopherol die altersabhängige Zunahme des kollagenabbauenden Enzyms MMP 1 über Hemmung der Proteinkinase C reduziert. Des Weiteren wurde berichtet, dass Vitamin-E-Analoga die UV-induzierte Bildung von freien Sauerstoffradikalen in humanen Hautfibroblasten reduzieren [54]. Diese Befunde sprechen für eine photoprotektive Wirkung von Vitamin E, doch sind größere In-vivo-Untersuchungen notwendig, um dies zu bestätigen.

Betrachtet man das Zusammenspiel von Vitamin C und Vitamin E, so erscheint die Kombination dieser antioxidativ wirkenden Vitamine in dermocosmetischen Zubereitungen sinnvoll. Auf der molekularen Ebene unterstützt Vitamin C die Regeneration von Vitamin E aus seiner oxidierten Form und erhöht dadurch die antioxidative Gesamtkapazität [55, 56].

Niacinamid (Vitamin B3)

Dieses Vitamin ist in den letzten Jahren immer häufiger als Anti-Aging-Wirkstoff in Dermocosmetika eingesetzt worden, zumal einige Studien vielversprechende Resultate zeigen. In-vivo-Untersuchungen belegen, dass mit einer fünfprozentigen Niacinamid-Creme feine Falten, Hyperpigmentierungen und Hautrötungen als Zeichen der Altershaut signifikant gemindert werden [57-59].

Niacinamid, über 12 Wochen auf eine Gesichtshälfte appliziert, führt, verglichen mit der nicht behandelten Seite, zu einer signifikanten Reduktion der feinen Linien und Fältchen sowie zur Abnahme von Hyperpigmentierungen, Rötungen und Gelbverfärbungen der Haut. Zudem wurde eine Zunahme der Hautelastizität festgestellt [59]. In vitro führt Niacinamid zu einer erhöhten Synthese von Ceramiden, deren Gehalt in der Haut mit fortschreitendem Alter signifikant abnimmt [60].

2-Dimethylaminoethanol (DMAE)

Vielversprechende Effekte werden in jüngerer Zeit auch 2-Dimethylaminoethanol (DMAE), einem Vitamin-B-Cholinanalogon, zugeschrieben. Die Applikation von dreiprozentigem DMAE im Gesicht führte in einer Studie nach 16 Wochen zu einer Verbesserung von Falten, periokulären Dunkelfärbungen, Nasolabialfalten sowie zu einer Straffung der Halshaut. Diese Effekte nahmen auch nach zweiwöchiger Anwendungspause nicht ab [61].

Phytohormone (Isoflavone, Cumestane und Lignane)

Im Alter kommt es beim weiblichen Geschlecht zu hormonabhängigen, insbesondere durch Östrogenmangel bedingten Änderungen der Hautphysiologie [62]. Die Mechanismen, die diesem Phänomen zugrunde liegen, sollen eine hormonell bedingte Verminderung der Kollagen- und der elastischen Fasern sowie eine Abnahme des Hyaluronsäuregehalts und anderer Bestandteile der dermalen Grundsubstanz sein [63].

Diese Befunde begründen einen noch relativ neuen dermocosmetischen Ansatz gegen Hautalterung, nämlich die topische Applikation von so genannten Phytohormonen. Diese sollen in der Haut östrogenartige Wirkungen ohne

unerwünschte systemische Nebenwirkungen erzielen.

Phytohormone sind pflanzlicher Herkunft und weisen eine chemische Strukturverwandtschaft zu „echten“ Hormonen auf. Zu ihnen zählen beispielsweise die Substanzklassen der Isoflavone, hauptsächlich Genestein und Daidzein, sowie der Cumestane und Lignane. In einer offenen, kontrollierten, multizentrischen Studie an 234 Probandinnen zeigte sich nach Anwendung einer Isoflavon-haltigen Creme eine Verbesserung des Erscheinungsbildes und der Dichte postmenopausaler Haut mit Reduktion von Falten und Erhöhung der Tonizität [64].

6.2.2. Wirkstoffe mit in vitro belegter Wirksamkeit

Coenzym Q10 (Ubiquinon)

Das auch unter der Bezeichnung „Coenzym Q10“ bekannte Chinonderivat Ubichinon-10 ist wie Vitamin E ein lipophiles Antioxidans. Als essentieller mitochondrialer Bestandteil nimmt es eine Schlüsselrolle in der Atmungskette ein. Der gesunde Mensch kann Coenzym Q10 in ausreichendem Maße selbst synthetisieren [65]. Wie Vitamin C kann auch Coenzym Q10 verbrauchtes Vitamin E recyceln, indem es Elektronen an dieses Molekül abgibt und so dessen antioxidatives Potenzial wiederherstellt. Bei verschiedenen Krankheiten findet man reduzierte Konzentrationen an Coenzym Q10 in Plasma und Gewebe, was möglicherweise auf einen schädigenden Einfluss freier Radikale zurückzuführen ist.

Auch im Alter wurden beim Menschen verminderte Coenzym-Q10-Konzentrationen gefunden, was zu einem breiten Einsatz der Substanz in Anti-Aging-Präparaten führte [51]. Ubichinon und Idebenon, ein synthetisches Coenzym-

Q10-Derivat, kamen in verschiedenen Untersuchungen als antioxidative Ergänzungsmittel zum Einsatz, allerdings konnte in Studien keine Zunahme ihrer Konzentration in der Haut nach topischer Applikation nachgewiesen werden [66]. Lediglich in vitro konnte gezeigt werden, dass Coenzym Q10 in menschlichen Fibroblasten die Expression von Kollagenase nach UV-A-Strahlung unterdrückt. An humaner Haut wurde dies bislang noch nicht bewiesen [67].

Pflanzliche Polyphenole

Pflanzliche Polyphenole sind mit für die intrinsischen antioxidativen Eigenschaften von Pflanzen verantwortlich. Verschiedene dieser Pflanzenstoffe werden in Anti-Aging-Cremes eingesetzt. Dazu gehören Anthocyane, Bioflavonoide, Proanthocyanidine, Katechine, Hydroxyzimtsäuren und Hydroxybenzoesäuren.

Anthocyane sind natürlicherweise in Rotwein und Beeren enthalten, Biolavonoide zum Beispiel in Gingko biloba, Ginseng, Aloe vera, Zitrusfrüchten, Sojabohnen, Weintraubenkernen und Rotwein. Proanthocyanidine kommen unter anderem in Kakao, Rotwein, Seegrasextrakt, grünem und schwarzem Tee vor, Katechine in Tee, Schokolade, Äpfeln, Käse und Rotwein, Hydroxyzimtsäuren in Kaffee und Rotwein, Hydroxybenzoesäuren in Früchten, Nüssen, Tee und Rotwein [68].

Bioflavonoide wirken antioxidativ und anti-entzündlich [69, 70]. Sie hemmen zudem die UV-induzierte Synthese der Matrix-Metalloproteinasen, die das straffe Bindegewebe in der Haut schädigen. Anthocyane reduzieren die UV-B-induzierte DNA-Schädigung sowie die Anzahl freier Sauerstoffradikale in humanen Keratinozyten [71].

Den phenolischen Isoflavonen aus Soja und

Rotklee wird eine Phytohormonwirkung und eine spezifische Interaktion mit Östrogenrezeptoren zugesprochen (siehe hierzu auch Kapitel 6.2.1.2). Proanthocyanidine scheinen die Produktion freier Radikale und proentzündlicher Mediatoren, wie Histamin, Serinproteasen, Prostaglandine und Leukotriene, zu hemmen [72].

Hautschützende antioxidative Eigenschaften werden vor allem den Polyphenolen aus grünem und schwarzem Tee zugeschrieben, von denen hauptsächlich Epikatechine aus Grüntee-Extrakten in zahlreichen Kosmetika eingesetzt werden. Wegen seines Gehalts an Epikatechin, Epigallocatechin und Epigallocatechin-3-gallat wird grünem Tee auch eine antikanzerogene Wirkung zugeschrieben. Seit März 2010 ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel im Handel, das als Wirkstoff einen 10-prozentigen Extrakt aus grünem Tee enthält und zur örtlichen Behandlung von Feigwarzen im Genitalbereich zugelassen ist.

In einer Studie wurde der Effekt von Epigallocatechin auf die UV-A-induzierte Genexpression verschiedener Stressenzyme des Eisenstoffwechsels in Fibroblasten- und Keratinozytenkulturen untersucht. Es zeigte sich ein positiver Effekt auf den antioxidativen Status der Zellen [73]. Derzeit fehlen allerdings noch kontrollierte Studien zur topischen Applikation von pflanzlichen Polyphenolen bei Hautalterungserscheinungen.

Phytosterole

Phytosterole (Phytosterine) kommen hauptsächlich in fettreichen Pflanzenteilen vor. In besonders hohen Konzentrationen sind sie in Sonnenblumensamen, Weizenkeimen, Sesam, Sojabohnen und Kürbiskernen enthalten. Sie bilden die Vorstufen von Vitaminen und Steroidhormonen und ähneln in ihrer chemischen

Struktur dem Cholesterol, das als hauteigenes Lipid eine wesentliche Komponente der Hautzellmembranen und der epidermalen Barriere darstellt. Aufgrund ihres strukturell analogen Aufbaus ist anzunehmen, dass sich pflanzliche Phytosterole in die Struktur der Hautbarriere einfügen. Daher werden sie zur Pflege trockener und barrieregestörter Haut sowie bei Juckreiz und Hautentzündungen empfohlen [74].

Neuere experimentelle Studien zeigen zusätzlich eine Wirkung auf die lichtbedingte Hautalterung. An kultivierten humanen Keratinozyten konnte gezeigt werden, dass die UVA-induzierte Genexpression durch eine Vorbehandlung der Zellen mit Cholesterol gehemmt werden kann [75]. In einer weiteren In-vitro-Untersuchung an humanen dermalen Fibroblasten konnte durch Zugabe von Sitosterol (30 µg) eine signifikante Hemmung der UVA-induzierten MMP-1-mRNS-Expression um 72 Prozent erreicht werden (Grether-Beck, persönliche Mitteilung vom 5.11.2010). In der gleichen Untersuchung wurde für ein aus β-Sitosterol, Campesterol und Stigmasterol bestehendes Phytosterolgemisch in Konzentrationen von 15 bis 100 Mikrogramm eine signifikante Reduktion der UVA-induzierten MMP-1 Expression zwischen 24 und 65 Prozent beobachtet.

Das genannte Phytosterolgemisch ist in einem im Handel befindlichen Hautpflegeprodukt enthalten, zusammen mit verschiedenen Ceramiden, den Vitaminen E, A und B3 sowie Jojobaöl. Nach täglicher Applikation dieser Formulierung über 10 Tage wurde in Gewebeprospektiven freiwilliger Probanden nach einmaliger UVA-Bestrahlung eine im Vergleich zu einem nicht behandelten Hautareal signifikant stärkere Hemmung der MMP-1-Expression gefunden [76]. Im Vergleich zu einer Formulierung, die nur Jojobaöl, aber keine Phytosterole, keine Ceramide und keine Vitamine enthielt, wurde ebenfalls

eine stärkere Hemmung der MMP-1-Expression beobachtet, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war.

Zusätzlich bewirkte die wirkstoffhaltige Formulierung eine Expression der Kollagensynthese regulierenden Gene COL1A1 und COL1A2. Dieser Effekt war signifikant stärker ausgeprägt als bei der unbehandelten Kontrolle sowie nach Anwendung der Basispflegeprodukte, die nur Jojobaöl bzw. nur Jojobaöl und das Vitamingemisch, aber keine Phytosterole und keine Ceramide enthielten.

6.2.3. Sonstige ausgelobte Wirkstoffe

Neben den in den Kapiteln 6.2.1 und 6.2.2 beschriebenen Wirkstoffen werden in Anti-Aging-Kosmetika noch zahlreiche weitere Substanzen als Wirkstoffe ausgelobt. Dabei handelt es sich häufig um patentgeschützte firmenspezifische Stoffe oder Stoffgemische, vielfach basierend auf Vorbildern aus der Natur. Verwendung finden unter anderem Zubereitungen aus *Pimpinella anisum*, *Buddleja axillaris*, *Calendula*, *Fagus sylvestris* und Guggulu (*Commiphora mukul*) sowie Oliven- und Mandelöl.

Die für solche Stoffe und Stoffgemische ausgelobten Wirkungen sind vielfältig. Sie reichen von feuchtigkeitsspendenden Eigenschaften über eine Förderung der Hautdurchblutung, der Mikrozirkulation und des Hautzellmetabolismus bis hin zu entzündungshemmenden, adstringierenden und hautbleichenden Effekten. Für diese Auslobungen wurde jedoch bei der PubMed-Recherche unter den angewandten Suchkriterien kein relevantes Ergebnis erzielt. Daher wird in dieser Leitlinie auf die betreffenden Stoffe und Stoffgemische trotz ihrer nicht näher eingegangen, obwohl sie teilweise eine große Marktbedeutung haben.

7. Erwünschte Wirkungen und Wirksamkeitsnachweise

Der Nutzen eines Dermokosmetikums gegen Hautalterung kann neben einer allgemeinen Pflegewirkung unter anderem in einem Straffungseffekt, einer Faltenglättung oder einem Ausgleich der Pigmentverschiebung bestehen. Die Auslobung einer „verjüngenden“, „Anti-Falten-“ oder straffenden Wirkung bedarf eines gesonderten Nachweises durch geeignete In-vivo-Untersuchungen. Aufgrund des Mangels an placebokontrollierten Studien, welche die Effektivität eines Mittels mit ausgelobtem Wirkstoff im Vergleich zur korrespondierenden Grundlage prüfen, ist die Wirksamkeit vieler Anti-Aging-Kosmetika und der darin eingesetzten Wirkstoffe wissenschaftlich nicht gesichert.

Zu den meisten Produkten liegen bisher häufig nur Studien mit geringer Probandenzahl oder niedrigem Evidenzniveau vor, das heißt, der Vergleich zu unbehandelten Hautarealen oder zu einem Wert vor der Behandlung ist oft nicht gegeben. Zudem finden sich kaum Studien, die eine statistisch relevante Anzahl von Probanden mit einem definierten Merkmal der alternden Haut (zum Beispiel Elastizitätsverlust, periorale Fältchen oder ähnliches) einschließen.

Eine Objektivierung der Befunde kann mit Hilfe biophysikalischer Untersuchungsmethoden erfolgen. Damit lassen sich zum Beispiel Hautrauigkeit, Hautelastizität, Feuchtigkeitsgehalt der Haut und Hautdicke – insbesondere der Dermis – erfassen. Auch eine dreidimensionale Darstellung des Hautreliefs und der Faltentiefe ist möglich.

Für die Beurteilung des Gesamterscheinungsbildes ist eine standardisierte Vorher-Nachher-Fotografie empfehlenswert. Dafür sollten Systeme verwendet werden, die reproduzierbare

Bedingungen gewährleisten – etwa bei jeder Aufnahme die gleiche Position des Probanden und gleiche Beleuchtungsverhältnisse. Wenn durchführbar und aus ethischer Sicht vertretbar, können durch eine histologische Untersuchung die feingeweblichen Veränderungen analysiert und dargestellt werden.

Auch mit Hilfe von In-vitro-Methoden können die Effekte dermokosmetischer Wirkstoffe auf einzelne Hautelemente nachgewiesen werden, zum Beispiel die Aktivierung von Fibroblasten oder die Reduktion der MMP-Aktivität. Die Ergebnisse solcher Untersuchungen belegen allerdings nicht, dass der Wirkstoff nach topischer Applikation in einer bestimmten galenischen Zubereitung den gleichen Effekt auch in der Haut ausübt.

8. Unerwünschte Wirkungen und Verträglichkeitsnachweise

Risiken der Anwendung von Dermokosmetika gegen Hautalterung können – vergleichbar mit anderen Externa – Unverträglichkeitsreaktionen wie akute oder chronisch-kumulative irritative Kontaktdermatitiden, sensorische Irritationen oder allergische Kontaktdermatitiden auf der Basis einer Sensibilisierung vom Spättyp sein.

Zur Prüfung und Bewertung der Hautverträglichkeit eignen sich verschiedene In-vivo- und In-vitro-Methoden [77-82]. Grundlage der Prüfungen sollten die Notes of Guidance zur Prüfung der Sicherheit kosmetischer Mittel des Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) [83] sein. Die Testreaktionen werden mittels nicht invasiver hautphysiologischer Methoden objektiviert [84]. Zur Ergänzung können standardisierte, kontrollierte Anwendungstests (Gebrauchstests) durchgeführt werden [77, 81].

Als Methode zur Erfassung des Risikos einer

akuten Irritation wird der okklusive epikutane Patch-Test empfohlen [77, 81]. Die chronisch-kumulative Irritation kann mit dem repetitiven epikutanen Patch-Test erfasst werden [85]. Da Dermokosmetika gegen Hautalterung im allgemeinen nur ein geringes Irritationspotenzial besitzen, ist bei Verträglichkeitsprüfungen dieser Produkte insbesondere darauf zu achten, dass die Anzahl der Probanden hoch genug ist, um bei Anwendung geeigneter statistischer Methoden signifikante Ergebnisse erzielen zu können [86].

Zur Prüfung der sensorischen Irritation existieren Verfahren, die sich das Auslösen einer stechenden Empfindung nach Applikation organischer Säuren, zum Beispiel Sorbinsäure oder Milchsäure, zunutze machen [87].

Um das Sensibilisierungspotenzial von Dermokosmetika gegen Hautalterung zu minimieren, wird empfohlen, eine sorgfältige Auswahl der Rohstoffe vorzunehmen. Auf Konservierungsstoffe und andere Komponenten, deren Sensibilisierungspotenzial als vergleichsweise hoch eingestuft wird, sollte insbesondere dann verzichtet werden, wenn Alternativen mit fehlendem oder geringerem Sensibilisierungspotenzial verfügbar sind.

Darüber hinaus ist eine Verträglichkeitsprüfung mit Hilfe eines ROAT (Repeated Open Application Test) sinnvoll. Dieser Test ist insbesondere dann indiziert, wenn unklare positive Reaktionen im Epikutantest überprüft werden müssen [88].

Für im Gesicht angewendete Dermokosmetika gegen Hautalterung sollte sichergestellt sein, dass sie kein komedogenes Potenzial besitzen. Dazu sollte möglichst auf Inhaltsstoffe verzichtet werden, die sich in entsprechenden Prüfmodellen [89, 90] als komedogen erwiesen haben. Diese an der menschlichen Haut durchgeführten

Prüfmodelle eignen sich auch für die Testung von Zubereitungen.

9. Dokumentation

Die nach Kosmetikrecht auf der Verpackung kommunizierten Informationen reichen in der Praxis für die Beurteilung eines Produkts durch Fachkreise oft nicht aus. Die Hersteller sollten deshalb zusätzlich Informationen verfügbar halten, die den Fachkreisen eine detaillierte Beurteilung des Produkts und eine qualifizierte Beratung des Verbrauchers ermöglichen.

Diese Dokumentation soll mindestens Angaben zu folgenden Punkten umfassen:

- Beschreibung des galenischen Systems mit Angabe des pH-Wertes und des Lipidanteils
- Nachweis ausgelobter Anti-Aging-Wirkungen in Form einer zusammenfassenden Darstellung unter Nennung der Referenz
- Zusammenfassung der Ergebnisse der durchgeführten Verträglichkeitsuntersuchungen unter Nennung der Referenz
- Spezielle Anwendungsempfehlungen

10. Literatur

[1] Statistisches Bundesamt, 8. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, 2. Variante (1994)

[2] Brigitte Kommunikationsanalyse, Kapitel Kosmetik und Körperpflege (2008), S. 59

[3] Heymann E : Haut, Haar und Kosmetik. Verlag Hans Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle (2003), S. 157

[4] Krutmann J, Diepgen T: Hautalterung – Grundlagen, Prävention, Therapie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (2003), S. 20

[5] Fisher GJ, Choi HC, Bata-Csorgo Z et al: Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinase-8 protein in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 117 (2001) 219-226

[6] Pinnell SR: Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 48 (2003) 1-19

[7] Farris PK: Topical vitamin C: A useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg* 31 (2005) 814-818

[8] Sander CS, Chang H, Salzman S et al: Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 118 (2002) 618-625

[9] Brenneisen P, Wenk J, Klotz LO et al: Central role of Ferrous/Ferric iron in the ultraviolet B irradiation-mediated signalling pathway leading to increased interstitial collagenase (matrix-degrading metalloproteinase [MMP]-1) and stromelysin-1 (MMP-3) mRNA levels in cultured human fibroblasts. *J Biol Chem* 273 (1998) 5279-5287

[10] Frances C: Smoker's wrinkles – Epidemiological and pathogenic considerations. *Clin Dermatol* 16 (1998) 565-570

[11] Böni R, Burg G: Altershaut – Physiologische Grundlagen, prophylaktische Maßnahmen und Therapieansätze. *Schweiz Med Wochenschr* 130 (2000) 1272-1278

[12] Katayama K, Armendariz-Borunda J, Raghoebar R et al: A pentapeptide from type 1 procollagen promotes extracellular matrix production. *J Biol Chem* 268 (1993) 9941-9944

[13] Kang S, Voorhees JJ: Photoaging therapy with topical tretinoin – an evidence-based

- analysis. *J Am Acad Dermatol* 39 (1998) 55-61
- [14] Nyirady J, Bergfeld W, Ellis C et al: Tretinoin cream 0.02% for the treatment of photo-damaged facial skin – a review of 2 double-blind clinical studies. *Cutis* 68 (2001) 135-142
- [15] Kockaert M, Neumann M: Systemic and topical drugs for aging skin. *J Drugs Dermatol* 2 (2003) 435-441.
- [16] Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE et al: Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol* 143 (2007) 606-612
- [17] Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S et al: Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol* 39 (1998) 960-965
- [18] Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M et al: Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinase and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol* 114 (2000) 480-486
- [19] Bhawan J: Short- and long-term histologic effects of topical tretinoin on photodamaged skin. *Int J Dermatol* 37 (1998) 286-292
- [20] Boisnic S, Branchet MC, Le Charpentier Y et al: Repair of UVA-induced elastic fiber and collagen damage by 0.05% retinaldehyde cream in an ex vivo human skin model. *Dermatology* 199 (1999), Suppl. 1, 43-48
- [21] Ho ET, Trookman NS, Sperber BR et al: A randomized, double-blind, controlled comparative trial of the anti-ageing properties of non-prescription tri-retinol 1,1% vs. prescription tretinoin 0,025%. *J Drugs Dermatol* 11 (2012) 64-69
- [22] Rossetti D, Kielmanowicz MG, Vigodman S et al: A novel anti-ageing mechanism for retinol – Induction of dermal elastin synthesis and elastin fibre formation. *Int J Cosmet Sci* 33 (2011) 62-69.
- [23] Van Scott E, Ditre CM, Yu RJ: Alpha-hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. *Clin Dermatol* 14 (1996) 217-226
- [24] Phillips CL, Combs SB, Pinnell SR: Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 103 (1994) 228-231
- [25] Haftek M, Mac-Mary S, Bitoux MA et al: Clinical, biometric and structural evaluation of the long-term effects of a topical treatment with ascorbic acid and madecassoside in photoaged skin. *Exp Dermatol* 17 (2008) 946-952
- [26] Humbert PG, Haftek M, Creidi P et al: Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation – a double-blind study vs. placebo. *Exp Dermatol* 12 (2003) 237-244
- [27] Traikovich SS: Use of topical ascorbic acid and its effects on photodamaged skin topography. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg* 125 (1999) 1091-1098
- [28] Rubino C, Farace F, Dessy LA et al: A prospective study of anti-aging topical therapies using a quantitative method of assessment. *Plast Reconstr Surg* 115 (2005) 1156-1162
- [29] Fitzpatrick RE, Rostan EF: Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg* 28 (2002) 231-236

- [30] Ponc M, Weerheim A, Kempenaar J et al: The formation of competent barrier lipids in reconstructed human epidermis requires the presence of vitamin C. *J Invest Dermatol* 109 (1997) 348-355
- [31] Xu TH, Chen JZS, Li YH et al: Split-face study of topical 23,8% L-Ascorbic acid serum in treating photo-aged skin. *J Drugs Dermatol* 11 (2012) 51-56
- [32] Lin JY, Lin FH, Burch JA et al: Alpha-lipoic acid is ineffective as a topical antioxidant for photoprotection of skin. *J Invest Dermatol* 123 (2004) 996-998
- [33] Biewenga GP, Haenen GR, Bast A: The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 29 (1997) 315-331
- [34] Beitner H: Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% alpha-lipoic acid related to photoaging of facial skin. *Br J Dermatol* 149 (2003) 841-849
- [35] Tsuji-Naito K, Ishikura S, Akagawa M et al: α -Lipoic acid induces collagen biosynthesis involving prolyl hydroxylase expression via activation of TGF- α -Smad signaling in human dermal fibroblasts. *Connect Tissue Res* 51 (2010) 378-387
- [36] Lintner K: Cosmetic or dermatopharmaceutical use of peptides for healing, hydrating and improving skin appearances during natural or induced ageing (helioderma, pollution). US Patent 6620419 (2003)
- [37] Matrixyl: The messenger peptide for dermal matrix repairs. Veröffentlicht unter: http://web.winltd.com/winspa/matrixyl_blue.pdf
- [38] Robinson LR, Fitzgerald NC, Doughty DG et al: Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin. *Int J Cosmet Sci* 27 (2005) 155-160
- [39] Farwick M, Grether-Beck S, Marini A et al: Bioactive tetrapeptide GEKG boosts extracellular matrix formation. In vitro and in vivo molecular and clinical proof. *Exp Dermatol* 20 (2011) 600-613
- [40] Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H et al: Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *J Dermatol* 37 (2010) 330-338
- [41] Byrne AJ, Al-Bader T, Kerringan D et al: Synergistic action of a triple peptide complex on an essential extra-cellular matrix protein exhibits significant anti-aging benefits. *J Cosmet Dermatol* 9 (2010) 108-116
- [42] Fu JJJ, Hillebrand GG, Raleigh P et al: A randomized, controlled comparative study of the wrinkle reduction benefits of a cosmetic niacinamide/peptide/retinyl propionate product regimen vs. a prescription 0.02% tretinoin product regimen. *Br J Dermatol* 162 (2010) 647-654
- [43] Farwick M, Watson RE, Rawlings AV et al: Salicyloyl-phytosphingosine – a novel agent for the repair of photoaged skin. *Int J Cosmet Sci* 29 (2007) 319-329
- [44] Paragh G, Schling P, Ugocsai P et al: Novel sphingolipid derivatives promote keratinocyte differentiation. *Exp Dermatol*. 17 (2008) 1004-1016
- [45] Ghersetich I, Lotti T, Campanile G et al: Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic ageing. *Int J Dermatol* 33 (1994) 119-122

- [46] Kaya G, Tran C, Sorg O et al: Hyaluronate fragments reverse skin atrophy by a CD44-dependent mechanism. *PLoS Med* 3 (2006) e493
- [47] Pavicic T, Gauglitz GG, Lersch P et al: Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular size in anti-wrinkle treatment. *J Drugs Dermatol* 10 (2011) 990-1000
- [48] Farwick M, Gauglitz G, Pavicic T et al: 50 kDa hyaluronic acid upregulates some epidermal genes without changing TNFalpha expression in reconstituted epidermis. *Skin Physiol Pharmacol* 24 (2011) 210-217
- [49] Huang CK, Miller TA: The truth about over-the-counter topical anti-aging products – a comprehensive review. *Aesthetic Surg J.* 27 (2007) 402-412
- [50] Driller H: Verbesserte Wirkung durch Nanoemulsionen. In: Ziolkowski B, Kosmetikjahrbuch. Verlag für Chem. Industrie, Augsburg (1996), S. 272-277
- [51] Kerscher M: Dermatocosmetik, 2. Auflage, Steinkopf Verlag, Darmstadt (2008)
- [52] Mayer P, Pittermann W, Wallat S: The effects of vitamin E on the skin. *Cosmet Toiletries* 108 (1993) 99-109
- [53] Zhai H, Behnam S, Villarama CD: Evaluation of the antioxidant capacity and preventive effects of a topical emulsion and its vehicle control on the skin response to UV exposure. *Skin Pharmacol Physiol* 18 (2005) 288-293
- [54] Chung JH, Seo JY, Lee MK et al: Ultraviolet modulation of human macrophage metalloelastase in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 119 (2002) 507-512
- [55] Farris PK: Topical vitamin C: A useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg* 31 (2005) 814-818
- [56] Thiele JJ, Hsieh SN, Ekanayake-Mudiyanselage S: Vitamin E – critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. *Dermatol Surg* 31 (2005) 805-813
- [57] Bisset DL: Topical niacinamide and barrier enhancement. *Cutis* 70 (2002) 8-12
- [58] Bisset DL, Oblong JE, Saud A: Topical niacinamide provides skin aging appearance benefits while enhancing barrier function. *J Clin Dermatol* 32 (2003) 9-18
- [59] Bisset D, Oblong J, Berge C: Niacinamide – a B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 31 (2005) 860-865
- [60] Tanno O, Ota Y, Kitamura N et al: Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br J Dermatol* 143 (2000) 524-531
- [61] Grossman R: The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Am J Clin Dermatol* 6 (2005) 39-47
- [62] Brincat M: Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 35 (2000) 107-117
- [63] Castelo-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merlo J: Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 15 (1992) 113-119
- [64] Bayerl C, Hensen H, Vier J: Isoflavonoide in der Behandlung der Hautalterung postmenopausaler Frauen. *Akt Dermatol* 28 (2002), Suppl.1, 14-18

- [65] Bässler KH, Golly I, Loew D et al: Vitamin Lexikon, 3. Aufl., Urban & Fischer, München-Jena (2002)
- [66] Passi S, De Pita O, Puddu P et al: Lipophilic antioxidants in human sebum and aging. *Free Radic Res* 36 (2002) 471-477
- [67] Hoppe U, Sauermann G, Diembeck W et al: Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofacts* 9 (1999) 371-378
- [68] Manach C, Williamson G, Morand C et al: Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 81 (2005) 230S-242S
- [69] Maia Campos PM, Gianeti MD, Kanashiro A et al: In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of an association of bioflavonoids with liposoluble vitamins. *Photochem Photobiol* 82 (2006) 683-688
- [70] Widyarini S, Husband AJ, Reeve VE: Protective effect of the isoflavonoid equol against hairless mouse skin carcinogenesis induced by UV radiation alone or with a chemical carcinogen. *Photochem Photobiol* 81 (2005) 32-37
- [71] Cimino F, Ambra R, Canali R et al: Effect of Cyanidin-3-O-glucoside on UVB-induced response in human keratinocytes. *J Agric Food Chem* 54 (2006) 4041-4047
- [72] Shi J, Yu J, Pohorly JE et al: Polyphenolics in grape seeds – biochemistry and functionality. *J Med Food* 6 (2003) 291-299
- [73] Soriani M, Rice-Evans C, Tyrrell RM: Modulation of the UVA activation of heme oxygenase, collagenase and cyclooxygenase gene expression by epigallocatechin in human skin cells. *FEBS Lett* 439 (1998) 253-257
- [74] Puglia C, Bonina F: In vivo spectrophotometric evaluation of skin barrier recovery after topical application of soybean phytosterols. *J Cosmet Sci* 59 (2008) 217-24.
- [75] Grether-Beck S, Timmer A, Brenden H et al: Photoprotection by cholesterol. *J Invest Dermatol* 119 (2002) 331
- [76] Grether-Beck S, Mühlberg K, Brenden H et al: Topical application of vitamins, phytosterols and ceramides. Protection against increased expression of interstitial collagenase and reduced collagen-I expression after single exposure to UVA irradiation. *Hautarzt* 59 (2008) 557-62
- [77] Matthies W: Dermatologische Testmethoden zur Bewertung der lokalen Verträglichkeit von Fertigprodukten – Die neue COLIPA-Guideline als Beitrag zur Sicherheitsbewertung kosmetischer Mittel gemäß 6. Änderungsrichtlinie der EU-Kosmetik-Richtlinie. *Dermatosen* 45 (1997) 154-159
- [78] Fischer T, Greif C, Wigger-Alberti W et al: Instrumentelle Methoden zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Kosmetika. *Akt Dermatol* 24 (1998) 243-250
- [79] de Brugerolle de Fraissinette A, Picarles V, Chibout S et al: Predictivity of an in vitro model for acute and chronic skin irritation (SkinEthic®) applied to the testing of topical vehicles. *Cell Biol Toxicol* 15 (1999) 121-135
- [80] Pittermann W: Tierversuchsfrei forschen mit dem Rindereuter-Modell. In-vitro-Haut- und Schleimhauttests im Focus kosmetischer Forschung. *Parfümerie und Kosmetik* 80 (1999) 38-41 (Englische Version: In vitro skin and mucous membrane tests in the focus of cosmetics research. gd-online.de/english/originals_e/pittermann2000.htm)

[81] COLIPA: Cosmetic product test guidelines for the assessment of human skin compatibility (1997)

[82] Tausch I, Bielfeldt S, Hildebrand A et al: Validation of a modified Duhring Chamber Test (DCT) as a repeated patch test. Parfümerie und Kosmetik 77 (1996) 28-31

[83] The Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS): The SCCS's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 7th Revision (14. December 2010)

[84] Lodén M, Andersson AC, Anderson C et al: Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. Skin Res Technol 7 (2001) 209-213

[85] Kligman AM, Wooding WM: A method for the measurement and evaluation of irritants on human skin. J Invest Dermatol 49 (1967) 78-94

[86] Kuss O, Diepgen TL: Proper statistical analysis of transepidermal water loss (TEWL) measurements in bioengineering studies. Contact Dermatitis 39 (1998) 64-67

[87] Lammintausta K, Maibach HI, Wilson D: Mechanisms of subjective (sensory) irritation. Propensity to non-immunologic contact urticaria and objective irritation in stingers. Dermatosen 36 (1988) 45-49

[88] Hannuksela M, Salo H: The repeated open application test (ROAT). Contact Dermatitis 14 (1986) 221-227

[89] Draeos ZD, DiNardo JC: A re-evaluation of the comedogenicity concept. J Am Acad Dermatol 54 (2006) 507-512

[90] Mills OH Jr, Kligman AM: A human model for assessing comedogenic substances. Arch Dermatol 118 (1982) 903-905

11. Verfahren zur Konsensbildung

Die Leitlinie wurde von der Fachgruppe Dermokosmetik der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. als Konsenspapier erarbeitet und vom Vorstand der GD zur Veröffentlichung freigegeben. Sie ersetzt die Fassung vom 22. März 2010.

Federführende Autoren:

Dr. Tatjana Pavicic, München

Petra Liekfeld, Saarbrücken

Dr. Joachim Kresken, Viersen

Zur Veröffentlichung freigegeben :

1. März 2012

Nächste Aktualisierung geplant:

Spätestens März 2015

Der Vielfalt neuer Wirkstoffe wird durch eine ständige Marktbeobachtung und gegebenenfalls einer früheren Aktualisierung dieser Leitlinie Rechnung getragen. Ein Anspruch auf Vollständigkeit wird nicht erhoben.