

Wirkung von Linola[®]-Emulsion im Vergleich zu einer Hydrokortison-Emulsion im Testmodell einer irritativen Kontaktdermatitis

Effects of Linola[®]-Emulsion in Comparison to a Hydrocortison-Containing Emulsion in the Model of an Irritant Contact Dermatitis

Autor

E. Proksch¹, C. Abels²

Institut

¹ Universitäts-Hautklinik, Kiel
² Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel, Bielefeld

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-966637
Akt Dermatol 2007; 33:
266–272 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Ehrhardt Proksch
Universitäts-Hautklinik
Schittenhelmstraße 7
24105 Kiel
eproksch@
dermatology.uni-kiel.de

Zusammenfassung

▼ Kortikosteroid-haltige Externa und lipidhaltige Emollientien sind die wichtigsten Ekzemtherapeutika. Externa mit ungesättigten Fettsäuren, insbesondere Linolsäure, werden seit Jahren erfolgreich zur Ekzembehandlung und Nachbehandlung eingesetzt. Ziel der Studie war es, die hautregenerierende Wirkung einer ungesättigten Fettsäuren enthaltenden Emulsion (Linola[®]) im Vergleich zu einer 0,25%-Hydrokortison-haltigen (Ebenol[®]) Emulsion im Modell der irritativen Kontaktdermatitis zu untersuchen. Bei 30 Probanden wurde eine irritativ-toxische Kontaktdermatitis durch Applikation von Natriumlaurylsulfat unter einer okklusiven Patch-Testkammer in-

duziert. Anschließend erfolgte die offene Applikation der beiden Prüfpräparate zweimal täglich über neun Tage. Beide Produkte führten zu einer signifikanten Erhöhung der durch Irritation verringerten Stratum corneum-Hydratation. Der durch die Irritation erhöhte TEWL wurde durch Behandlung mit beiden Präparaten verringert. Überraschenderweise reduzierte Linola[®]-Emulsion die Hautrötung als Marker der Entzündung nach 3 Tagen im gleichen Ausmaß wie die 0,25%-Hydrokortison-haltige Emulsion. Zusammengefasst zeigte eine Emulsion mit ungesättigten Fettsäuren, insbesondere Linolsäure, im Modell der irritativen Kontaktdermatitis eine gleich gute regenerative und antientzündliche Wirkung wie eine 0,25%-Hydrokortison-haltige Emulsion.

Einleitung

▼ Kortikosteroid-haltige Emulsionen in Creme- und Salbengrundlage sind die wichtigsten Therapeutika zur Behandlung eines akuten und schweren Ekzems, während lipidhaltige Emollientien als Basistherapie in der Langzeitbehandlung entscheidend sind [1,2]. Unter den Emollientien werden Externa mit ungesättigten Fettsäuren, insbesondere Linolsäure, seit Jahrzehnten erfolgreich in der Ekzemtherapie eingesetzt. Die ungesättigten Fettsäuren weisen eine pharmakologische Wirkung auf und sind als Arzneimittel zugelassen. Neueste Erkenntnisse zur Pathophysiologie des Ekzems erklären die gute Wirksamkeit von Lipiden und ungesättigten Fettsäuren beim Ekzem [3]. Bei zahlreichen Dermatitisformen, sowohl bei der Kontaktdermatitis wie auch beim atopischen Ekzem, liegt eine Störung der epidermalen Barriere und eine Entzündung vor [4]. Bei der Kontaktdermatitis kommt es durch Einwirkung von irritativ-toxischen Substanzen zur Schädigung der Permeabilitätsbarriere der Haut. Dadurch können irritativ-toxische Substanzen in

die lebende Epidermis eindringen und die Keratinozytenmembran schädigen [5]. Dies führt zur Zytokinfreisetzung [6], zur Entstehung einer entzündlichen Reaktion und zur Manifestation einer irritativ-toxischen Kontaktdermatitis. Bei Schädigung der Permeabilitätsbarriere können auch Typ-IV-Allergene in die Haut eindringen, zu einer Sensibilisierung und nachfolgend zur Manifestation einer allergischen Kontaktdermatitis führen. Beim atopischen Ekzem liegt eine genetisch bedingte Störung der Permeabilitätsbarriere der Haut vor [4]. Als Ursache der gestörten Barriere wurden in mehreren Untersuchungen Störungen des Lipidgehaltes, der Lipidzusammensetzung und des Lipidstoffwechsels beim atopischen Ekzem beschrieben [3]. Auch konnte vor drei Jahren erstmals eine veränderte Differenzierung nachgewiesen werden. Immunhistologisch zeigte sich insbesondere eine verringerte Expression des S100 Proteins Filaggrin in der Epidermis [4]. Kürzlich wurden Mutationen im Filaggrin-Gen beim atopischen Ekzem mit hoher Signifikanz von mehreren Arbeitsgruppen nachgewiesen [7–9]. Filaggrin ist am Umbau des Keratingerüs-

tes bei der terminalen Differenzierung, beim Übergang vom Stratum granulosum zum Stratum corneum beteiligt. Zudem sind Filaggrin-Abbauprodukte für die Wasserbindung in der Hornschicht von Bedeutung. Filaggrin-Mutationen führen somit zu einer veränderten epidermalen Differenzierung, zur Barriere-störung und zur trockenen Haut beim atopischen Ekzem [4,7]. Darüber hinaus liegen auch immunologische Veränderungen und möglicherweise neurogen-psychogene Veränderungen beim atopischen Ekzem vor [10–12]. Aufgrund der Störung der Permeabilitätsbarriere der Haut kommt es zum Eindringen von Typ I-Allergenen, z. B. Katzenhaar-, Hausstaubmilben- und Pollenallergene, in die Haut. Durch Kontakt mit Immunzellen in der lebenden Epidermis kann es dann zu immunologischen Reaktionen, zur Entzündung und zur Auslösung oder Verschlechterung des atopischen Ekzems kommen.

Aufgrund der neuen Erkenntnisse zur Pathophysiologie zielt die Behandlungsstrategie beim Ekzem auf die Wiederherstellung der gestörten Barrierefunktion, auf die Reduktion der erhöhten Proliferation, auf die Induktion der gestörten Differenzierung, die Erhöhung der Hautfeuchtigkeit, die Reduktion der Entzündung und auf die Normalisierung der psychischen Situation ab. Die topische Behandlung mit Kortikosteroiden, Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus und UV-Licht führen zu einer Reduktion der Entzündung und zu einer antiproliferativen Wirkung. Die Wirkung dieser Substanzen auf die Barrierefunktion ist nur zum Teil bekannt; chronischer Gebrauch von Kortikosteroiden führt zu einer Verschlechterung der Barriere [13]. Zudem können Kortikosteroide zur Atrophie der Haut, zu Teleangiektasien, Einblutungen, vermehrter Verletzbarkeit der Haut, perioraler Dermatitis, bakteriellen Infektionen (sichtbar insbesondere als Follikulitis) und zu Wundheilungsstörungen führen. Oft treten einige dieser Nebenwirkungen bereits nach zweiwöchiger oder noch kürzerer Therapie auf. Gut bekannt ist zudem, dass der chronische Gebrauch von Kortikosteroiden und Immunsuppressiva zu schweren Nebenwirkungen führen kann. Daher sollten Kortikosteroide nur im akuten Schub und bei schwerem Verlauf einer Dermatitis eingesetzt werden. Zur Intervall- und Basistherapie sollten dagegen Substanzen verwendet werden, die keine oder nur geringe Nebenwirkungen haben. Zur Basistherapie einer Dermatitis wie einer Kontaktdermatitis oder des atopischen Ekzems, ist die topische Applikation von Emollientien am besten geeignet.

Emollientien enthalten Lipide oder lipidähnliche Substanzen, Paraffin-Kohlenwasserstoffe (meist Vaseline), Triglyzeride, Cholesterol/ester sowie gesättigte und ungesättigte Fettsäuren. Meist werden sie als Öl/Wasser- oder Wasser/Öl-Emulsion eingesetzt, seltener werden wasserfreie Grundlagen verwendet. Fettsäuren, insbesondere essenzielle Fettsäuren, ω -6 ungesättigte Fettsäuren (d. h. Fettsäuren mit zwei Doppelbindungen, davon eine Doppelbindung nach dem sechsten Kohlenstoffatom in der Fettsäurekette), sind für die Haut von besonderer Bedeutung. Mangel an ω -6 ungesättigten Fettsäuren verursacht eine Entzündung der Haut mit starker Schuppung, Rötung und einem mehr als zehnfachen Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL). Die Hautveränderungen verursacht durch essenziellen Fettsäuremangel können durch systemische oder topische Applikation von ω -6 essenziellen Fettsäuren, wie Linolsäure, γ -Linolensäure oder Kolumbinsäure rasch zur Abheilung gebracht werden [14]. Ungesättigte Fettsäuren, insbesondere die Linolsäure, werden seit vielen Jahren in Creme- und Salbengrundlagen zur lokalen Behandlung von Hauterkrankungen benutzt. In der vorliegenden Studie haben wir in einem Kontaktdermatismodell die Wirkung

einer Emulsion mit ungesättigten Fettsäuren mit der Wirkung einer Hydrokortison-haltigen Emulsion verglichen.

Material und Methoden

Bei 30 hautgesunden Probanden (älter als 18 Jahre) wurde zunächst eine Irritation der Haut durch Applikation von 2% Natriumlaurylsulfat (sodium lauryl (dodecyl) sulfate; SLS oder SDS, 200 μ l) unter einer okklusiven Patch-Test-Kammer (Hill Top Chamber®, Durchmesser 19 mm mit Webriil® Schaumstoff zur Tränkung mit Flüssigkeit) für 24 h appliziert. Nach 24 h wurden die Testkammern entfernt und die Haut mit einem Papiertuch vorsichtig abgewischt und mit Leitungswasser vorsichtig nachgespült und getrocknet, um restliche Lösung zu entfernen. Vier Stunden nach Entfernung der Testkammern wurden der TEWL, die Stratum corneum-Hydratation und die Rötung der Haut bestimmt. Es wurden Freiwillige mit einer geringen Reizwirkung auf SLS ausgewählt, da diese eine geringe Standardabweichung im TEWL nach Behandlung zeigten. Eine relativ hohe Konzentration von 2% SLS wurde benutzt, um wiederholte Applikationen zu vermeiden und um sicher zu sein, dass alle Freiwilligen eine Reaktion zeigten. Applikation von 2% SLS führte bei den Probanden zu einem Ekzem ohne Erosion. Nach dieser Irritationsphase wurden die zwei Testprodukte randomisiert auf dem linken oder rechten Unterarm aufgebracht. Auf jeden Arm blieb eine Seite unbehandelt und diente als Kontrolle. Die Applikation der Testprodukte Ebenol® oder Linola® in einer Menge von etwa 2 mg/cm² erfolgte unter Benutzung einer Spritze zur genaueren Dosierung. Innerhalb der nächsten 9 Tage wurde die Emulsion durch die Probanden morgens und abends aufgetragen. Messungen erfolgten nach 1, 2, 3, 5 und 9 Tagen, jeweils 4 Stunden nach der Applikation. Danach erfolgte eine zweite SDS Irritation und Messungen am 10. Tag, wie oben beschrieben, um die hautprotektive Wirkung der Präparate zu bestimmen. Der Gebrauch anderer kosmetischer Produkte oder Medikamente war während der gesamten Studie nicht erlaubt. Die erste Messung wurde vor der Behandlung (Tag 0) durchgeführt. Die Messungen wurden bei einer Temperatur von 20 °C \pm 1 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50% \pm 10% durchgeführt. Die Probanden wurden 30 min vor der Messung akklimatisiert. Die Zusammensetzung der benutzten Ebenol 0,25%-Salbe war: Hydrocortisonacetat 0,25%, Kaliumsorbat (Konservierungsmittel), Cetylstearylalkohol, Wollwachsalkoholsalbe, Propylenglycol, Cetomacrogol 1000, Dimeticon, Diammoniumhydrogencitrat, Dinatriummedetat 2H₂O und Wasser. Die Zusammensetzung der benutzten Linola-Creme war: ungesättigte Fettsäuren 0,5%, gebleichtes Wachs, Decyloleat, Ethyl-4-hydroxybenzoat Natriumsalz, Glycerolmonostearat, Methyl-4-hydroxybenzoat, α -Octadecyl- ω -hydroxypoly(oxyethylen)-3, Stearinpalmitinsäure, Trometamol, 2-(4-tert-Butylbenzyl)propionaldehyd (Geruchsstoff) und Wasser. Nach diesen Zusammensetzungen und Messungen des Wassergehaltes sind sowohl die verwendete Ebenol-Salbe als auch Linola Emulsion überfettete Öl in Wasser-Emulsionen, das heißt Creme-Präparate. Nach geringer Änderung der Zusammensetzung werden beide Präparate inzwischen als Creme bezeichnet.

Messungen der Stratum corneum-Hydratation wurden mit dem Corneometer CM 825 PC (Courage + Khazaka, Köln) durchgeführt, welches die elektrische Kapazität der Hautoberfläche in standardisierten Einheiten angibt. Drei Messungen erfolgten auf jedem Testareal.

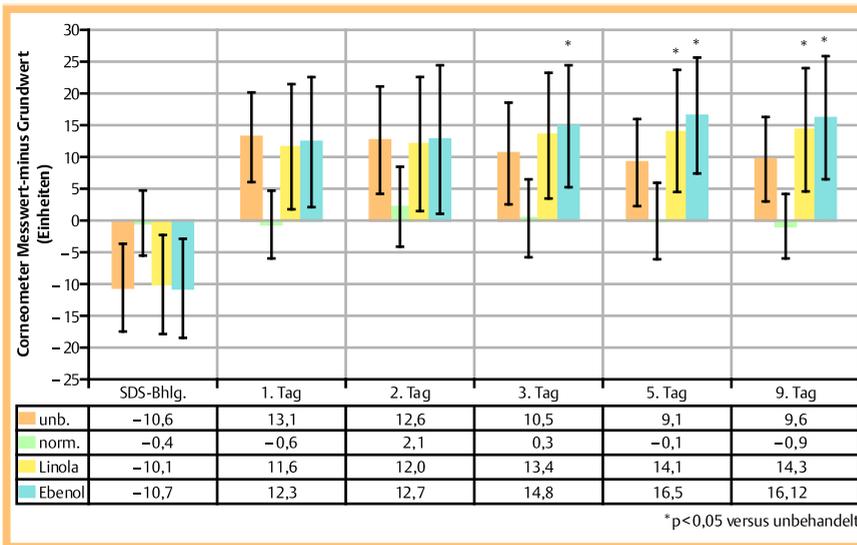


Abb. 1 Durch Applikation einer SDS-haltigen Patch-Test-Kammer über 24 h wurde eine Irritation der Haut durchgeführt, was zu einer erniedrigten Stratum corneum-Hydratation führte. Nach dem Auftragen von Linola® oder Ebenol® wurde die Regeneration als Differenzwerte der Hydratation vor und nach Behandlung über 9 Tage gemessen.

Biophysikalische Messungen des TEWL als Marker für die Permeabilitätsbarriere wurden mit dem Tewameter TM 210 (Courage + Khazaka GmbH, Köln) nach den Standardisierungsrichtlinien der Europäischen Kontaktdermatitisgesellschaft durchgeführt [15]. Jeder Wert entsprach dem Mittelwert aus drei Messungen.

Messungen der Hautrötung wurden mit dem Chromameter CR 300 (Minolta, Japan) durchgeführt. Die Messungen erfolgten ausschließlich im L*a*b* Colorimetry System. L* repräsentiert die Helligkeit (brightness), a* und b* den Farbton (hue) bzw. die Farbsättigung (color saturation). a* zeigt die Position auf der rot-grün Achse und b* auf der gelb-blau Achse. Ein Anstieg der Rötung ergibt einen Anstieg im a*-Wert. Die Messungen wurden durchgeführt nach den Richtlinien der European Society of Contact Dermatitis [16].

Auf sechs Arealen wurden am 9. Tag eine zweite SLS-Schädigung okklusiv über 24 h vorgenommen und 4 h nach Entfernung die biophysikalischen Parameter bestimmt, um eine mögliche hautschützende Wirkung zu belegen.

Daneben wurde die Hautverträglichkeit ermittelt (Bestimmung des Erythems, der Schuppung und der Fissuren). Weiterhin wurde der klinische Hautzustand am Ende der experimentellen Studie im Interview bewertet.

Statistik

Statistikmessungen wurden mit der computerisierten Software NAG® Statistical Add-Ins for Excel (NAG Ltd. England) durchgeführt. Für die statistische Auswertung wurde eine ANOVA verwendet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,07$ angenommen [15].

Ergebnisse

Kortikosteroid-haltige Externa sind nach wie vor die wichtigsten Therapeutika bei Dermatitiden (Ekzem). Andererseits ist gut bekannt, dass Hautpflege mit Lipid-haltigen Externa ebenfalls beim Ekzem wirksam ist. Linolsäure ist ein spezielles Lipid, eine essenzielle (ω -6) ungesättigte Fettsäure. Mangel an ω -6 Fettsäuren führt zu einer Ekzem-artigen Hauterkrankung [14]. Daher war es von Interesse, die Wirkung einer Kortikosteroid-haltigen Emulsion mit einer ungesättigte Fettsäuren-haltigen Emulsion zu vergleichen. Der Einfluss der Therapien im experimentellen

Modell der akuten, irritativen Kontaktdermatitis wurde anhand biophysikalischer Messungen und der klinischen Bewertung ermittelt.

Stratum corneum-Hydratation

Trockene Haut ist ein wichtiges Zeichen eines Ekzems. Die Haut-trockenheit lässt sich als Stratum corneum-Hydratation gut mit dem Corneometer® bestimmen. Die Stratum corneum-Hydratation war nach SLS-Vorbehandlung und damit Induktion einer irritativ-toxischen Dermatitis erniedrigt. Applikation der Kortikosteroid- und der Linola® Emulsion führte bereits nach einem Tag zu einem Anstieg der Hydratation. Die Hydratation nahm im Laufe der Behandlung noch bis zum 9. Messtag leicht zu. Signifikante Unterschiede zur unbehandelten Kontrolle ergaben sich am 3. bis 9. Messtag. Zwischen Ebenol®- und Linola®-Behandlung ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied (● Abb. 1).

Transepidermaler Wasserverlust (TEWL)

Eine Störung der Permeabilitätsbarriere der Haut liegt bei allen Dermatitiden (Ekzem) vor. Der transepidermale Wasserverlust (TEWL) ist ein Marker für die Barrierefunktion der Haut. Der TEWL wurde nach SLS-Vorbehandlung und nach Applikation der beiden Emulsionspräparate bestimmt. Durch die SLS-induzierte irritative Kontaktdermatitis kam es, wie erwartet, zu einem hochsignifikanten Anstieg des TEWLs. Nach Applikation der beiden Emulsionen ergab sich ein signifikanter Rückgang des TEWLs im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle bereits nach einem Tag, und dieser Effekt verstärkte sich bis zum Abschluss der Behandlung nach neun Tagen. Dabei war der Rückgang des TEWLs am ersten Tag nach Hydrokortisonbehandlung stärker ausgeprägt als nach Linolsäuretherapie (jedoch nicht signifikant). Während sich der TEWL unter Hydrokortisontherapie nicht änderte, ergab sich nach Linolsäurebehandlung ein weiterer leichter Rückgang des TEWLs bis zum 9. Behandlungstag. Insgesamt bestanden keine signifikanten Unterschiede im TEWL zwischen Ebenol®- und Linola®-Behandlung (● Abb. 2).

Hautrötung (Chromametrie)

Die durch SLS-Behandlung induzierte irritative Kontaktdermatitis führt zu einer Entzündung, sichtbar als Rötung der Haut. Die zunehmende Rötung der Haut ließ sich durch einen signifikan-

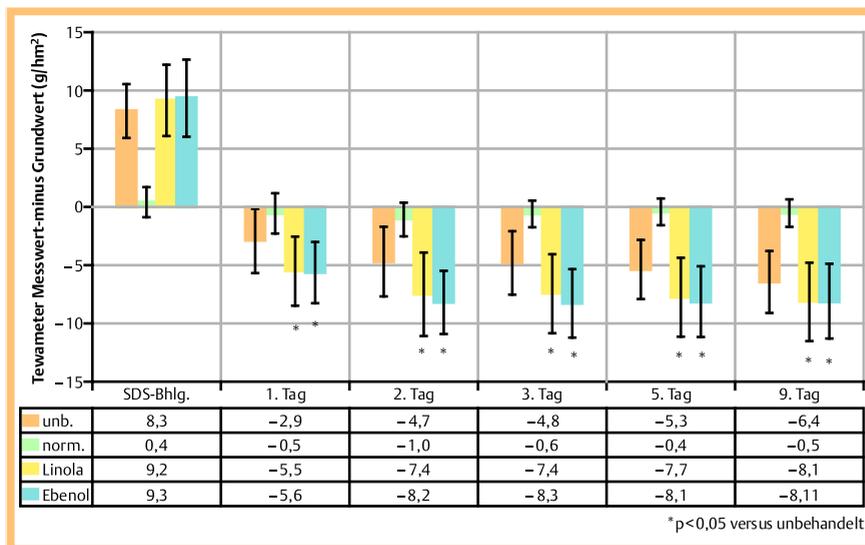


Abb. 2 SDS-induzierte Irritation führte zu einer gestörten Barriere und somit zu einem erhöhten TEWL. Die Regeneration der Barriere wurde als Differenzwerte des TEWL vor und nach Behandlung über 9 Tage gemessen.

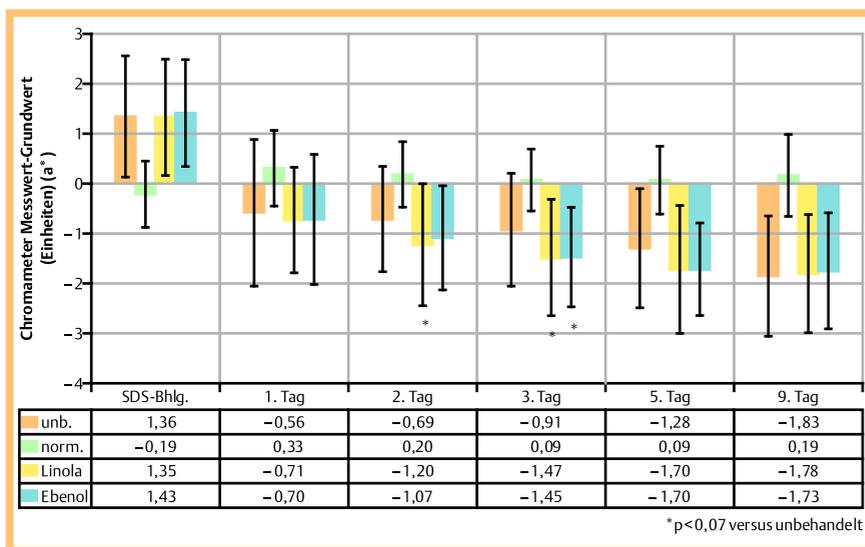


Abb. 3 SDS-induzierte Irritation führte zu einer Entzündung und somit Rötung der Haut. Der Rückgang der Entzündung wurde als Differenzwerte der Rötung vor und nach Behandlung über 9 Tage gemessen.

ten Anstieg der Messwerte des Chromameters nachweisen. Sowohl nach Behandlung mit Ebenol® als auch mit Linola® ergab sich bereits nach einem Tag ein Rückgang der Rötung. Der Rückgang der Rötung war nach ein-, zwei- und dreitägiger Behandlung mit Linola® geringfügig, wenn auch nicht statistisch signifikant, stärker als nach Behandlung mit Ebenol®. Die Werte gleichen sich jedoch innerhalb von drei Tagen vollkommen an. Signifikante Unterschiede zwischen unbehandelt und behandelt ergaben sich für Linola® am 2. und 3. Behandlungstag sowie für Ebenol® am 3. Behandlungstag (● **Abb. 3**).

Hautprotektive Wirkung

Hautprotektion vor irritativen Substanzen ist in der Berufsdermatologie insbesondere bei der Behandlung eines Handekzems von großer Bedeutung. Die hautprotektive Wirkung nach einer zweiten SLS-Schädigung wurde nach Vorbehandlung mit Ebenol® oder Linola® überprüft. Dabei ergaben sich anhand der biophysikalischen Messwerte, TEWL und Hautrötung signifikante Unterschiede zur Kontrolle. Die Stratum corneum-Hydratation unterschied sich hingegen nicht signifikant von der Kontrolle (nicht gezeigt). Statistische Unterschiede zwischen der Hydrokortison- und der Linolsäure-haltigen Emulsion bestanden während alle Messung nicht (● **Abb. 4** u. **5**).

Klinische Bewertung

Die Verträglichkeit der Produkte wurde von den Testpersonen mit „sehr gut“ oder „gut“ bewertet, Unterschiede zwischen den Produkten bestanden nicht. Das Hautgefühl wurde mit „angenehm“ bis „sehr gut“ eingestuft. Die Verbesserung des Hautzustandes wurde mit „befriedigend“ bis „sehr gut“ bewertet. Keines der Produkte induzierte Nebenwirkungen.

Diskussion

Linolsäure-haltige Grundlagen werden seit Jahrzehnten zur Behandlung und Nachbehandlung von Hautentzündungen, insbesondere von Kontaktdermatitiden und des atopischen Ekzems, benutzt. Allerdings werden die therapeutischen Möglichkeiten dieser Produkte oft nicht vollständig ausgeschöpft, da das therapeutische Potenzial nicht ausreichend bekannt ist. Bei der Dermatitis steht die Therapie mit Kortikosteroiden stark im Vordergrund, obwohl gravierende Nebenwirkungen, insbesondere der Kortikosteroid-Langzeittherapie, seit Jahren bekannt sind. Kortikosteroide werden nach der Wirkungsstärke in die Klassen I–IV eingeteilt. Dabei korreliert die Wirkungsstärke gut mit der Nebenwirkungsrate. Eine Entkopplung der Wirkungsstärke von

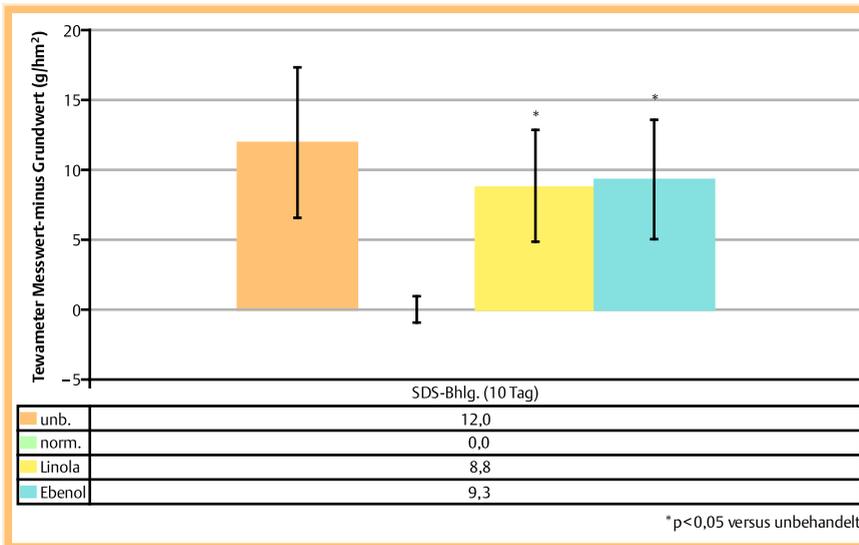


Abb. 4 Die hautprotective Wirkung (Hautschutz) der Vorbehandlung mit Ebenol® oder Linola® wurde nach einer zweiten SLS-Schädigung überprüft und als Differenz des Anstiegs des TEWL gemessen.

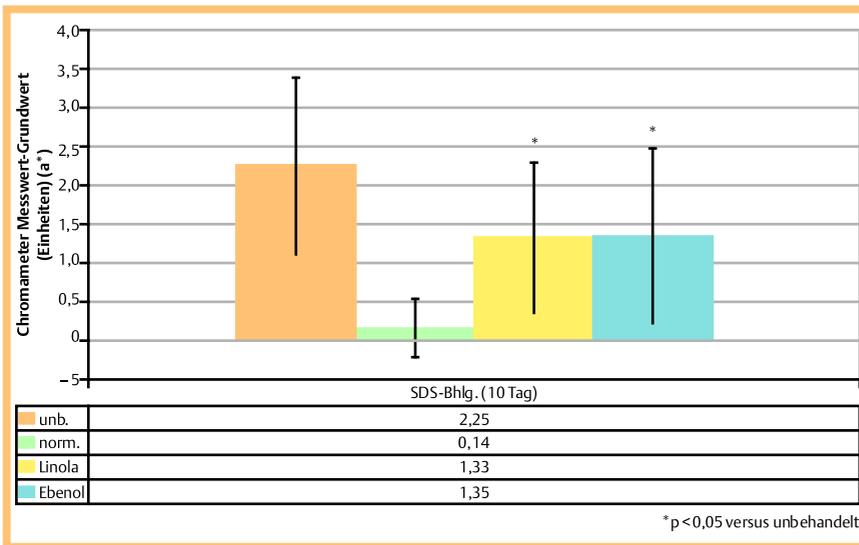


Abb. 5 Die hautprotective Wirkung (Hautschutz) der Vorbehandlung mit Ebenol® oder Linola® wurde als Differenz des Anstiegs der Hautrötung gemessen.

der Nebenwirkungsrate ist trotz zahlreicher Bemühungen und Aussagen verschiedener Firmen bisher nicht überzeugend nachgewiesen worden. Aufgrund der Vermittlung über den Kortikosteroidrezeptor ist eine Entkopplung von Wirkung und Nebenwirkungen mit großer Wahrscheinlichkeit auch nicht möglich. Daher ist es wichtig, Kortikosteroide nur so kurz wie möglich anzuwenden und die Wirkungsstärke der Hauterkrankung gemäß auszuwählen. Es sollte so früh wie möglich dann auf eine nebenwirkungsfreie Basistherapie mit Emollientien umgestellt werden.

Zur Behandlung des Ekzems, insbesondere in den kortikosteroidempfindlichen Arealen, ist oft die Behandlung mit einem mittelstarken bis schwach wirksamen Kortikosteroid, z. B. Hydrokortison, ausreichend. In kortikosteroidempfindlichen Arealen ist die Haut dünn und weist einen hohen Lipidgehalt (Gesicht, Decolleté, Ellenbeugen, Kniekehlen und Genital) auf, was die Penetration der Kortikosteroide fördert. Durch die Benutzung eines schwach wirksamen Kortikosteroids ist die Gefahr von Kortikosteroid-Nebenwirkungen deutlich geringer. Das deutlich niedrigere Risikopotenzial von Hydrokortison bzw. Hydrokortisonacetat bis zu einer Konzentration von 0,5% führte zur Freistellung von der Verschreibungspflicht durch den Sachverständigenausschuss bei der Bundesoberbehörde (BfArM), aller-

dings mit folgender Einschränkung: Hydrokortison und Hydrokortisonacetat bis zu einer Konzentration von 0,5% und in Packungsgrößen bis zu 30 g zur äußerlichen Anwendung bei Kindern ab dem vollendeten 6. Lebensjahr und Erwachsenen zur kurzzeitigen (maximal 2 Wochen andauernden) Behandlung von mäßig ausgeprägten entzündlichen, allergischen oder juckenden Hauterkrankungen. Allerdings können unter Umständen bereits im Zeitraum von zwei Wochen Kortikosteroid-Nebenwirkungen wie periorale Dermatitis, Epidermisverdünnung und fehlende Reparatur der Barriere auftreten.

Wie sich anhand der vorgelegten Daten zeigt, haben sowohl die Hydrokortison-haltige Emulsion als auch die Emulsion mit ungesättigten Fettsäuren eine gute Wirkung im Modell der irritativen Kontaktdermatitis. Sowohl nach Applikation mit Ebenol® als auch mit Linola® ergab sich eine signifikante Erhöhung der durch Natriumlaurylsulfat-Behandlung erniedrigten Stratum corneum-Hydratation. Der durch die Vorbehandlung erhöhte TEWL wurde ebenfalls durch beide Präparate signifikant reduziert. Weiterhin ergab sich nach Anwendung beider Präparate eine signifikante Reduktion der Hautrötung als Marker für die Entzündung. Bei der Hydratation und dem TEWL trat die Wirkung nach Hydrokortisonbehandlung geringfügig schneller, wenn auch statistisch nicht signifikant, als nach Linolsäurethe-

rapie ein. Bei der Hautrötung war die Wirkung von Linola® am Beginn der Behandlung geringfügig (nicht signifikant) stärker als nach Ebenol®. Im Laufe der Behandlung glichen sich jedoch die Messwerte an.

Die Mechanismen der Wirkung der beiden Präparate auf die genannten Hautparameter sind nur teilweise bekannt; sicher bestehen jedoch Unterschiede zwischen beiden Produkten. Die Hauptwirkung von Kortikosteroiden ist eine antientzündliche, immunsuppressive und antiproliferative. Somit wird beim Ekzem die Entzündung unterdrückt, was zu einem Rückgang der Hautrötung führt. Zum Rückgang der Hautrötung trägt aber insbesondere auch die bekannte Vasokonstriktion bei, die als Messverfahren für die Bewertung der Wirkungsstärke von Kortikosteroidpräparaten seit vielen Jahren benutzt wird. Zudem weisen Kortikosteroide eine antiproliferative Wirkung auf; beim Ekzem liegt eine erhöhte epidermale Proliferation vor [4]. Durch Hemmung der Proliferation kommt es auch zur Induktion der beim Ekzem gestörten Differenzierung. Durch Induktion der Differenzierung kommt es mit Wahrscheinlichkeit dann auch zu einer besseren Wasserbindung im Stratum corneum. Die hier mit dem Tewameter gemessene Erniedrigung des TEWLs spiegelt jedoch sehr wahrscheinlich eine Normalisierung der Hautbarriere nicht korrekt wieder, da Kortikosteroide durch Vasokonstriktion zu einer verminderten Anflutung von Wasser in die Haut führen, was mit Wahrscheinlichkeit den TEWL erniedrigt. Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass nach Kortikosteroidtherapie die Hautbarriere gestört bleibt bzw. erst eine Störung induziert wird [13].

Der Wirkungsmechanismus der ungesättigten Fettsäuren bei Dermatitis ist vollkommen anders. Omega-6 ungesättigte Fettsäuren wie die Linolsäure sind essenziell und führen bei Mangel zu einem ekzemartigen Krankheitsbild, zur Entzündung der Haut mit starker Schuppung, Rötung und einem mehr als zehnfachen Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL). Die Hauterscheinungen des essenziellen Fettsäuremangels können durch systemische oder topische Applikation von ω -6 essenziellen Fettsäuren, wie Linolsäure, γ -Linolensäure oder Kolumbinsäure rasch zur Abheilung gebracht werden [14]. Linolsäure ist eine physiologische, mehrfach ungesättigte Fettsäure und hat vielfältige Funktionen im Organismus. Von besonderer Bedeutung ist die Linolsäure für die Permeabilitätsbarriere der Haut. Bei einem Mangel an Linolsäure kommt es zu der erwähnten Störung der Barrierefunktion der Haut, zu Rötung und Schuppung. Ungesättigte Fettsäuren wie die Linolsäure werden daher seit Jahrzehnten erfolgreich bei verschiedenen Hauterkrankungen eingesetzt. Der Einsatz von Linolsäure wird durch folgende wissenschaftliche Untersuchungen gestützt: Bei trockener Haut und bei trockener Altershaut wurde ein verminderter Gehalt an Ceramid-1, welches Linolsäure enthält, nachgewiesen [17,18]. Beim irritativ-toxischen Ekzem wurde gezeigt, dass Personen mit einem verminderten Ceramidgehalt der Haut eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Lösungsmitteln und Irritantien zeigen [19]. Beim atopischen Ekzem wurde mehrfach ein verringerter Gehalt an Ceramiden, insbesondere auch an Ceramid-1 beschrieben [20–22].

Bei der Applikation von Linolsäure-haltigen Präparaten erfolgt daher wahrscheinlich eine Reparatur der gestörten Barriere durch Einbau von Linolsäure in die ω -Hydroxyfettsäureseitenkette von Ceramid-1 und 4 [23]. Dadurch kommt es zur Wiederherstellung der Barriere. Aufgrund der Wiederherstellung der Barriere normalisiert sich dann die überschießende Proliferation [23]. Durch Reduktion der Proliferation kommt es sehr

wahrscheinlich zur Induktion der Differenzierung und somit zu einer verbesserten Wasserbindung. Zudem interagiert Linolsäure mit dem Prostaglandin-Stoffwechsel und induziert so eine antientzündliche Wirkung. Darüber hinaus wird möglicherweise ein Teil der Wirkung von ungesättigten Fettsäuren auch durch Aktivierung des „Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)“ vermittelt. Die PPARs sind an der Aktivierung und Inhibition verschiedener Gene beteiligt [24].

Beide getesteten Präparate zeigten auch eine gute hautprotektive Wirkung im repetitiven Irritationstest, nach dem Ende der Behandlung auf. Bzgl. der Hydrokortison-haltigen Emulsion ist dies wahrscheinlich auf die Wirkung der Grundlage und nicht auf die Wirkung des Kortikosteroids zurückzuführen.

Zusammenfassend zeigen die vorgestellten Untersuchungen, dass eine Emulsion mit ungesättigten Fettsäuren (Linola®) im Modell einer irritativen Kontaktdermatitis eine sehr gute regenerative und hautprotektive Wirkung hat. Die Hautbarriere wird gestärkt, die Stratum corneum-Hydratation erhöht, Hautraugigkeit und Entzündung werden vermindert. Die Effekte sind ebenso stark ausgeprägt wie bei der Behandlung mit einer 0,25%-Hydrokortison-haltigen Emulsion. Die Ergebnisse sind auch auf andere Ekzemformen wie allergische Kontaktdermatitis, atopisches Ekzem und seborrhoisches Ekzem übertragbar. Nebenwirkungen treten unter einer Therapie mit Emulsionen mit ungesättigten Fettsäuren im Gegensatz zur Kortikosteroid-Therapie nur bedingt auf.

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor ist Projektleiter in Studien, die von der Firma Wolff finanziert wurden.

Abstract

Effects of Linola®-Emulsion in Comparison to a Hydrocortison-Containing Emulsion in the Model of an Irritant Contact Dermatitis

▼
Corticosteroids and lipid-containing emollients are of crucial importance for the treatment of dermatitis (eczema). Emollients containing unsaturated fatty acids in particular linoleic acid are successfully used for the treatment of dermatitis since years. The goal of the study was to examine skin regeneration of an emulsion containing unsaturated fatty acids (Linola®) in comparison to a 0.25% hydrocortisone containing emulsion (Ebenol®) in the model of an irritant contact dermatitis. In 30 volunteers, an irritant contact dermatitis was induced by the application of sodium lauryl sulfate under an occlusive patch test chamber. Then the test products were applied for nine days twice daily. Both products led to a significant increase in skin hydration and a reduction of the elevated transepidermal water loss in contact dermatitis. Unexpectedly, Linola®-emulsion led to reduction of skin redness as a marker of skin inflammation to the same degree as hydrocortisone. In summary, an emollient containing unsaturated fatty acids, in particular linoleic acid, led to skin regeneration and anti-inflammation to the same degree as a 0.25% hydrocortisone emulsion in the model of an irritant contact dermatitis.

Literatur

- 1 Abels C, Proksch E. Therapie des atopischen Ekzems. *Hautarzt* 2006; 57: 711–725
- 2 Darsow U, Lubbe J, Taieb A, Seidenari S, Wollenberg A, Calza AM, Giusti F, Ring J, European Task Force on Atopic Dermatitis. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005; 19: 286–295
- 3 Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci* 2006; 43: 159–169
- 4 Jensen JM, Fölster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Winoto-Morbach S, Neumann C, Schutze S, Proksch E. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1423–1431
- 5 Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL. Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non-eczematous skin of atopics. *Br J Dermatol* 1992; 127: 221–227
- 6 Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermat* 1999; 10: 119–126
- 7 Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, Di Giovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin area major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441–446
- 8 Ruether A, Stoll M, Schwarz T, Schreiber S, Fölster-Holst R. Filaggrin loss-of-function variant contributes to atopic dermatitis risk in the population of Northern Germany. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1093–1095
- 9 Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, Klopp N, Wagenpfeil S, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Palmer CN, Jenneck C, Maintz L, Hagemann T, Behrendt H, Ring J, Nothen MM, McLean WH, Novak N. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 214–219
- 10 Novak N, Bieber T. Pathogenese des atopischen Ekzems. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 994–1004
- 11 Scholzen T, Armstrong CA, Bunnnett NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol* 1998; 7: 81–96
- 12 Raap U, Werfel T, Goltz C, Deneka N, Langer K, Bruder M, Kapp A, Schmid-Ott G, Wedi B. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy* 2006; 61: 1416–1418
- 13 Kolbe L, Kligman AM, Schreiner V, Stoudemayer T. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Res Technol* 2001; 7: 73–77
- 14 Proksch E, Feingold KR, Elias PM. Epidermal HMG CoA reductase activity in essential fatty acid deficiency: barrier requirements rather than eicosanoid generation regulate cholesterol synthesis. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 216–220
- 15 Kuss O, Diepken TL. Proper statistical analysis of transepidermal water loss (TEWL) in bioengineering studies. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 64–67
- 16 Fullerton A, Fischer T, Lahti A, Wilhelm KP, Takiwaki H, Serup J. Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 1–10
- 17 Akimoto K, Yoshikawa N, Higaki Y, Kawashima M, Imokawa G. Quantitative analysis of stratum corneum lipids in xerosis and asteatotic eczema. *J Dermatol* 1993; 20: 1–6
- 18 Rogers J, Harding C, Mayo A, Banks J, Rawlings A. Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 765–770
- 19 Di Nardo A, Sugino K, Wertz P, Ademola J, Maibach HI. Sodium lauryl sulfate (SLS) induced irritant contact dermatitis: a correlation study between ceramides and in vivo parameters of irritation. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 86–91
- 20 Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991; 96: 523–526
- 21 Melnik B, Hollmann J, Plewig G. Decreased stratum corneum ceramides in atopic individuals – a pathobiochemical factor in xerosis? *Br J Dermatol* 1988; 119: 547–549
- 22 Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 219–223
- 23 Proksch E, Feingold KR, Elias PM. Barrier function regulates epidermal DNA synthesis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1668–1673
- 24 Schmuth M, Watson RE, Deplewski D, Dubrac S, Zouboulis CC, Griffiths CE. Nuclear hormone receptors in human skin. *Horm Metab Res* 2007; 39: 96–105