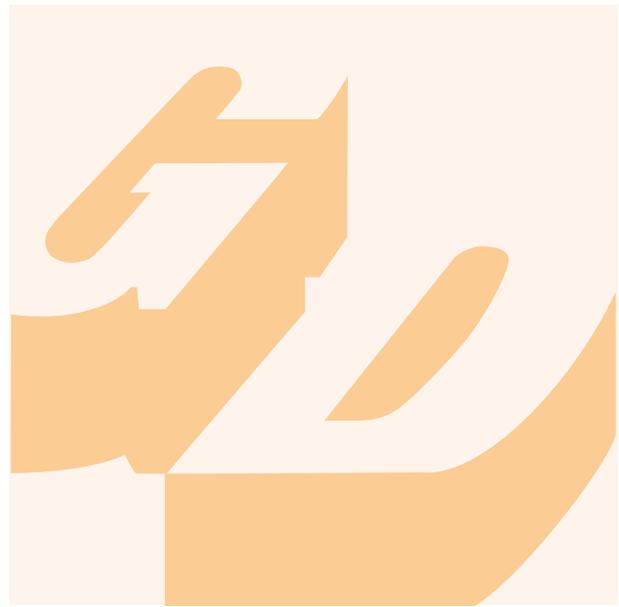


„Dermokosmetika gegen Hautalterung“

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 dermatokosmetischer 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 gibt es bisher kein interdisziplinär abgestimmtes Konzept. Die Fachgruppe Dermokosmetik der GD Gesellschaft für Dermopharmazie stellt es sich daher als unabhängige Organisation 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 (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-Produkten gibt und legt beim Kosmetikkauf Wert auf gute Beratung [2].

3. Zielgruppe und Zweck

Zielgruppe dieser Leitlinie sind Personen, die Dermokosmetika gegen Hautalterung entwickeln, herstellen, prüfen, analysieren, vermarkten und zu ihrer Anwendung beraten. Diese Leitlinie ist eine systematisch erarbeitete Darstellung und Empfehlung, um die oben genannten Personen bei den 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. Dabei sind Wirksamkeit und Verträglichkeit Voraussetzung für ein sinnvolles und sicheres Dermokosmetikum.

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 auch durch die Umwelt und das individuelle Verhalten (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 der Langerhans-Zellen,
- in der Dermis auf die Proliferation der Fibroblasten,
- in der Subcutis auf die Ausbildung der Fett-

zellen und

- in der dermoepidermalen 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“ genannt,

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

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-/Nävuszellnävus, 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)

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 Anti-Aging-Produkte 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 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, Squalene und Coenzym Q10, welche Elektronen abgeben und dadurch freie Radikale neutralisieren [6, 7]. Die Menge der Antioxidanzien nimmt bedingt durch Alter und UV-Exposition 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 dermatokosmetischer Produkte wird versucht, der Haut Antioxidanzien von außen zuzuführen [11]. Die in Anti-Aging-Produkten verwendeten Antioxidanzien sollen jedoch nicht nur als „Radikalfänger“ wirken, sondern darüber hinaus den Kollagenstoffwechsel anregen.

Neben Antioxidanzien stehen in jüngerer Zeit vor allem Phytohormone, insbesondere Isoflavone, und Polypeptide im Mittelpunkt des Interesses. Während Phytohormone aufbauende Wirkungen wie Östrogene 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 Hautrauhigkeit, 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 er hier nicht weiterbehandelt. 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 dermatokosmetischen Anti-Aging-Mitteln 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 Hautrauhigkeit und anderer Parameter zu bestimmen. Nach der Behandlung fand sich eine signifikante Reduktion der Faltentiefe und der Hautrauhigkeit.

Eine weitere Studie zeigte, dass bereits die 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 wie auch von Retinaldehyd und all-trans-Retinsäure auf den Kollagenstoffwechsel wurde in weiteren Studien belegt. Zum einen wird die Kollagenneosynthese induziert [19], und zum anderen wird der UV-induzierte Kollagenschaden durch eine reduzierte Expression von Kollagen-abbauenden Enzymen wie der Matrix-Metalloproteinase 1 vermindert [20].

Vitamin C (L-Ascorbinsäure)

Vitamin C, ein wasserlösliches Antioxidans, kommt in hohen Konzentrationen in Früchten und Tee vor [21, 22]. 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 [23, 24].

In einer dieser Studien wurde bei Probanden fünfprozentiges Vitamin C auf einen Unterarm

und Placebo auf den anderen Unterarm über sechs Monate appliziert [24]. Nach diesem Zeitraum zeigte sich eine erhöhte Expression des Typ-1- und Typ-3-Kollagens sowie des Gewebehinhibitors der MMP1. 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 Hautrauhigkeit nach Vitamin-C-Behandlung zu dokumentieren [25, 26]. So wurde bei einer mild bis mäßig photogeschädigten Gesichtshaut nach dreimonatiger Anwendung von 10-prozentigem topischem Vitamin C eine signifikante Verbesserung der Oberflächenstruktur, der feinen Fältchen und der Hautelastizität im Vergleich zur unbehandelten Gesichtshälfte festgestellt [25].

Der positive Effekt auf die Haut konnte auch histologisch nachgewiesen werden. In einer Studie, bei der 10-prozentiges Vitamin C 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 Probebiopsien eine Zunahme des Kollagens in der Grenzzone (das Bindegewebe unmittelbar unter der Epidermis) und eine erhöhte Expression des Gens für Typ-1-Kollagen [27]. In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass Vitamin C darüber hinaus die epidermale Differenzierung fördert [28].

Ein großes Problem topischer Vitamin-C-Zubereitungen ist deren Instabilität und Empfindlichkeit gegenüber Oxidationseinflüssen durch Luft und UV-Licht. Nach fortgeschrittener Oxidation verlieren Vitamin-C-haltige Zubereitungen ihre Wirksamkeit. Aus diesem Grunde müssen sie zuverlässig vor Licht- und Luftein-

fluss geschützt werden, da es ansonsten bereits wenige Stunden nach Öffnen des Behältnisses zur vollständigen Inaktivierung des Wirkstoffes kommen kann.

Alpha-Liponsäure

Alpha-Liponsäure ist ein Antioxidans, das in der Haut nicht vorkommt, aber sehr häufig als Ergänzung in dermocosmetischen Cremes verwendet wird [29]. 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 [30].

In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde bei 12 Freiwilligen eine fünfprozentige Alpha-Liponsäure-Creme zweimal täglich auf eine Wange appliziert [31]. 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 klinische Selbsteinschätzung der Probanden eine deutliche Bevorzugung der Alpha-Liponsäure-Creme.

Polypeptide

Eine vergleichsweise neue Entwicklung in der Dermocosmetik stellt die Applikation von Polypeptiden 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-KTTS) 2003 patentiert [32].

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde 0,005-prozentiges pal-KTTS auf das rechte periokuläre Areal zweimal täglich über 28 Tage appliziert [32]. Dies führte, wie mit Hilfe der optischen Profilometrie gezeigt wurde, zu einer quantitativen Abnahme von Falpentiefe, Faltendicke und Hautrigidität um 18, 37 beziehungsweise 21 Prozent. Diese Ergebnisse wurden in zwei weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudien bestätigt [33, 34]. Studien an kultivierter menschlicher Haut, welche mit pal-KTTS inkubiert wurde, zeigten einen dosisabhängigen Anstieg in der Synthese von Typ-4-Kollagen und Glykosaminoglykan [32].

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 Dermocosmetika gegen Hautalterung werden neben freiem Tocopherol auch Tocotrienol [35] und Vitamin-E-acetat verwendet.

Wie bei den meisten dermocosmetischen Wirkstoffen ist auch die Wirkung von Vitamin E vom Trägersystem und von der Einsatzkonzentration abhängig. Als kosmetischer Wirkstoff wird Vit-

amin 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 [36].

Topisch appliziertes Vitamin E soll das Hautrelief glätten, das Feuchthaltevermögen des Stratum corneum steigern, die Epithelialisierung der Haut beschleunigen, Enzymwirkungen erhöhen und photoprotektiv wirken [37]. Entsprechende Wirksamkeitsbelege aus In-vivo-Untersuchungen sind allerdings spärlich. In einer kleineren klinischen Untersuchung wurde nach vierwöchiger Anwendung eine hautglättende Wirkung gefunden [38].

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 [39].

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 MMP1 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 [40]. Diese Befunde sprechen für eine photoprotektive Wirkung

von Vitamin E, doch sind größere In-vivo-Untersuchungen notwendig, um diesen Effekt zu bestätigen.

Betrachtet man das Zusammenspiel von Vitamin C und Vitamin E, so erscheint die Kombination dieser antioxidativ wirkenden Vitamine in dermokosmetischen Zubereitungen sinnvoll. Auf der molekularen Ebene unterstützt Vitamin C die Regeneration von Vitamin E aus seiner oxidierten Form und erhöht dadurch die antioxidative Gesamtkapazität [41, 42].

Niacinamid (Vitamin B3)

Dieses Vitamin ist in den letzten Jahren immer häufiger als Anti-Aging-Wirkstoff in der Dermokosmetik eingesetzt worden, zumal einige Studien vielversprechende Resultate zeigen. In-vivo-Untersuchungen etwa belegen, dass mit einer fünfprozentigen Niacinamid-Creme feine Falten, Hyperpigmentierungen und Hautrötungen als Zeichen der Altershaut signifikant gemindert werden [43-45].

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. Auch eine quantitative Zunahme der Elastizität der behandelten Haut konnte festgestellt werden [45]. In vitro führt Niacinamid zu einer erhöhten Synthese von Ceramiden, einer Substanzgruppe, die mit dem Alter signifikant abnimmt [46].

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 [47].

Phytohormone (Isoflavone, Cumestane und Lignane)

Im Alter kommt es – zumal beim weiblichen Geschlecht – zu einer hormonabhängigen, insbesondere durch Östrogenmangel bedingten Änderung der Hautphysiologie [48]. Zugrunde liegende Pathomechanismen sollen hormonell bedingte Veränderungen des Kollagenfasergehaltes der Haut, der elastischen Fasern sowie der Hyaluronsäure und anderer Bestandteile der dermalen Grundsubstanz sein [49].

Diese Befunde begründen einen noch relativ neuen Ansatz dermocosmetischer Strategien gegen Hautalterung, nämlich die topische Applikation von sogenannten Phytoöstrogenen. Diese sollen östrogenartige Wirkungen in der Haut erzielen, ohne dass die Anwender unerwünschte systemische Nebenwirkungen befürchten müssen.

Phytohormone sind pflanzlicher Herkunft und weisen eine chemische Strukturverwandtschaft zu „echten“ Hormonen auf. Zu dieser Substanzklasse zählen beispielsweise Isoflavone, hauptsächlich Genestein und Daidzein, des Weiteren 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 [50].

Hyaluronsäure und Derivate

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 Feuchtigkeitscremes und anderen Dermocosmetika gegen Hautalterung wird sie vielfach eingesetzt. Ihre Anwendung in der Anti-Aging-Kosmetik beruht auf der Beobachtung, dass mit zunehmendem Alter die Hyaluronsäureproduktion des Körpers abnimmt [49].

In jüngerer Zeit konnte in experimentellen Studien wie auch in einer klinischen Untersuchung 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 mit sieben Patienten, die an kortikosteroid- oder altersbedingter Hautatrophie litten, und 17 unbetroffenen Kontrollen wurde gezeigt, dass die einmonatige Behandlung mit einer einprozentigen Präparation dieses Wirkstoffs zu einer signifikanten Zunahme der Hautdicke im Vergleich zu den Kontrollen führte [51]. Der Grund für die Selektivität der Wirkung ist noch unklar, doch sehen die Autoren in ihren Befunden einen Beleg für die Fähigkeit dieser Hyaluronsäurefragmente, durch die Epidermis zu penetrieren.

6.2.2. Wirkstoffe mit in vitro belegter Wirksamkeit

Coenzym Q10 (Ubiquinon)

Ubiquinon ist ebenso 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 [52]. 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 [37]. Ubiquinon 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 [53]. 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 [54].

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, Hydroxycynaminsäuren 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, Hydroxycynaminsäure in Kaffee und Rotwein, Hydroxybenzoesäure in Früchten, Nüssen, Tee und Rotwein [55].

Bioflavonoide wirken antioxidativ, antikarzinogen und antientzündlich [56, 57]. 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 freie Sauerstoffradikale in humanen Keratinozyten [58].

Den Isoflavonen aus Soja und Rotklee wird eine Phytoöstrogenwirkung und eine spezifische Interaktion mit Östrogenrezeptoren zugesprochen. Proanthocyanidine wiederum scheinen die Produktion freier Radikale und proentzündlicher Mediatoren wie Histamin, Serinproteasen, Prostaglandine und Leukotriene zu hemmen [59].

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.

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 [60]. Derzeit fehlen allerdings noch kontrollierte Studien zur topischen Applikation von Polyphenolen bei Hautalterungserscheinungen.

6.2.3. Sonstige ausgelobte Wirkstoffe

Neben den oben beschriebenen Wirkstoffen wird eine unüberschaubare Vielzahl von weiteren als Wirkstoff ausgelobten Substanzen in Anti-Aging-Produkten eingesetzt. 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 ausgelobten Wirkungen dieser Zubereitungen sind vielfältig und reichen von der Förderung der Durchblutung und Mikrozirkulation sowie der Steigerung des Hautzellmetabolismus über antiinflammatorische, adstringierende und bleichende Effekte bis hin zu feuchtigkeitsspendenden Eigenschaften. Für diese Auslobungen wurde jedoch bei der PubMed-Recherche unter den angewandten Suchkriterien kein relevantes Ergebnis erzielt. Daher wird in dieser Leitlinie auf solche Stoffe und Stoffgemische nicht näher eingegangen, auch wenn sie 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-Methoden. Aufgrund des Mangels an placebokontrollierten Studien, die die Effektivität eines Mittels mit ausgerufenem Wirkstoff im Vergleich zur korrespondierenden Grundlage prüfen, ist die Wirksamkeit vieler Anti-Aging-Produkte 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 Hautrauhigkeit, 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. Dabei 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 dermocosmetischer Wirkstoffe auf einzelne Hautelemente nachgewiesen werden, zum Beispiel die Aktivierung von Fibroblasten oder die Reduktion der MMP-Aktivität. Diese Ergebnisse 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 Dermocosmetika 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 können geeignete In-vivo- und In-vitro-Methoden eingesetzt werden [61-66]. Grundlage der Prüfungen sollten die Notes of Guidance zur Prüfung der Sicherheit kosmetischer Mittel des SCCP [67] sein. Die Testreaktionen werden mittels nicht invasiver hautphysiologischer Methoden objektiviert [68]. Zur Ergänzung können standardisierte, kontrollierte Anwendungstests (Gebrauchstests) durchgeführt werden [61, 65].

Als Methode zur Erfassung des Risikos einer akuten Irritation wird der okklusive epikutane Patch-Test empfohlen [61, 65]. Die chronisch-kumulative Irritation kann mit dem repetitiven epikutanen Patch-Test erfasst werden [69]. Da Dermocosmetika gegen Hautalterung im allgemeinen nur ein geringes Irritationspotential 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 [70].

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 [71].

Um das mögliche Sensibilisierungspotential von Dermocosmetika 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 [72].

Für im Gesicht angewendete Dermocosmetika gegen Hautalterung sollte sichergestellt sein, dass sie kein komedogenes Potenzial besitzen. Dazu sollte möglichst auf Inhaltsstoffe verzichtet werden, die sich in entsprechenden Prüfmodellen [73, 74] 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] Van Scott E, Ditre CM, Yu RJ: Alpha-hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. *Clin Dermatol* 14 (1996) 217-226
- [22] 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
- [23] 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
- [24] 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
- [25] Traikovitch SS: Use of topical ascorbic acid and its effects on photodamaged skin topography. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg* 125 (1999) 1091-1098
- [26] 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
- [27] 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
- [28] 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
- [29] 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
- [30] Biewenga GP, Haenen GR, Bast A: The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 29 (1997) 315-331
- [31] 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
- [32] Lintner K: Cosmetic or dermopharmaceutical use of peptides for healing, hydrating and improving skin appearances during natural or induced ageing (helioderma, pollution). US Patent 6620419 (2003)
- [33] Matrixyl: The messenger peptide for dermal matrix repairs. Veröffentlicht unter: http://web.winltd.com/winspa/matrixyl_blue.pdf
- [34] Robinson LR, Fitzgerald NC, Doughty DG et al: Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin. *Int J Cosmetic Sci* 27 (2005) 155-160
- [35] Huang CK, Miller TA: The truth about over-the-counter topical anti-aging products – a comprehensive review. *Aesthetic Surg J*. 27 (2007) 402-412
- [36] Driller H: Verbesserte Wirkung durch Nanoemulsionen. In: Ziolkowski B, Kosmetikjahrbuch. Verlag für Chem. Industrie, Augsburg (1996), S. 272-277
- [37] Kerscher M: Dermatokosmetik, 2. Auflage, Steinkopf Verlag, Darmstadt (2008)
- [38] Mayer P, Pittermann W, Wallat S: The effects of vitamin E on the skin. *Cosmet Toiletries* 108 (1993) 99-109
- [39] 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
- [40] 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
- [41] Farris PK: Topical vitamin C: A useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg* 31 (2005) 814-818
- [42] 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
- [43] Bisset DL: Topical niacinamide and barrier enhancement. *Cutis* 70 (2002) 8-12
- [44] Bisset DL, Oblong JE, Saud A: Topical niacinamide provides skin aging appearance benefits while enhancing barrier function. *J Clin Dermatol* 32 (2003) 9-18
- [45] Bisset D, Oblong J, Berge C: Niacinamide – a B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 31 (2005) 860-865
- [46] 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
- [47] Grossman R: The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Am J Clin Dermatol* 6 (2005) 39-47
- [48] Brincat M: Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 35 (2000) 107-117
- [49] Castelo-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merlo J: Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 15 (1992) 113-119

- [50] Bayerl C, Hensen H, Vier J: Isoflavonoide in der Behandlung der Hautalterung postmenopausaler Frauen. *Akt Dermatol* 28 (2002), Suppl.1, 14-18
- [51] Kaya G, Tran C, Sorg O et al: Hyaluronate fragments reverse skin atrophy by a CD44-dependent mechanism. *PLoS Med* 3 (12) (2006) e493
- [52] Bässler KH, Golly I, Loew D et al: Vitamin Lexikon, 3. Aufl., Urban & Fischer, München-Jena (2002)
- [53] Passi S, De Pita O, Puddu P et al: Lipophilic antioxidants in human sebum and aging. *Free Radical Research* 36 (2002) 471-477
- [54] Hoppe U, Sauer mann G, Diembeck W et al: Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofacts* 9 (1999) 371-378
- [55] 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), Suppl., 230-242
- [56] 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
- [57] 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
- [58] 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
- [59] Shi J, Yu J, Pohorly JE et al: Polyphenolics in grape seeds – biochemistry and functionality. *J Med Food* 6 (2003) 291-299
- [60] Soriani M, Rice-Evans C, Tyrrell RM: Modulation of the UVA activation of heam oxygenase, collagenase and cyclooxygenase gene expression by epigallocatechin in human skin cells. *FEBS Lett* 439 (1998) 253-257
- [61] 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
- [62] Fischer T, Greif C, Wigger-Alberti W, Elsner P: Instrumentelle Methoden zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Kosmetika. *Akt Dermatol* 24 (1998) 243-250
- [63] 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
- [64] 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)
- [65] COLIPA: Cosmetic product test guidelines for the assessment of human skin

compatibility (1995)

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

[67] The Scientific Committee on Cosmetic Products (SCCP): Notes of guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation. 6th Revision (2006)

[68] 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

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

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

[71] 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

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

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

[74] 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.

Federführende Autoren:

Dr. Tatjana Pavicic, München

Christine Contini, Freiburg

Petra Liekfeld, Saarbrücken

Zur Veröffentlichung freigegeben :

22. März 2010

Nächste Aktualisierung geplant:

Spätestens März 2013

Der Vielfalt neuer Wirkstoffe wird durch eine ständige Marktbeobachtung und gegebenenfalls einer früheren Aktualisierung dieser Leitlinie Rechnung getragen