

„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 von dermokosmetischen Produkten 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. Dies setzt voraus, dass die galenischen Eigenschaften der Produkte sowie deren erwünschte und unerwünschte Wirkungen hinreichend untersucht und dokumentiert sind.

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

hat es sich daher als unabhängige Organisation zur Aufgabe gestellt, Mindestanforderungen zur Qualität und Dokumentation von Dermokosmetika gegen Hautalterung festzulegen.

Diese Leitlinie soll allen, die mit solchen Produkten befasst sind, als Orientierung dienen. Zu diesem Zweck werden Entstehung und Merkmale der Hautalterung sowie Formulierungen und Inhaltstoffe der dagegen verwendeten Dermokosmetika erläutert. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf Wirkstoffe sowie auf Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweise gerichtet.

Die Leitlinie wurde – analog zu den S1-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – von einer interdisziplinären Expertengruppe unter Auswertung der relevanten Literatur erarbeitet und in einem informellen Verfahren konsentiert. 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, wie Hormontherapien, „Filler“-Produkte, Botulinumtoxin und verwandte Stoffe, chemische Peelings und Nahrungsergänzungsmittel, sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Sie werden hier nur im Zusammenhang mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kosmetika bzw. von darin enthaltenen Wirkstoffen angesprochen.

2. Demographische Entwicklung, Marktentwicklung

In Deutschland hat sich die mittlere Lebenserwartung für ein neugeborenes Kind von 1875 bis heute mehr als verdoppelt. Um 2060 wird nach Studien des Statistischen Bundesamtes der Anteil der über 60-Jährigen in Deutschland – je nach Zuwanderungsgrad – auf circa ein Drittel der Gesamtbevölkerung anwachsen und der Anteil der über 80-Jährigen auf 13 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 durch die Verwendung von Kosmetika oder durch die Inanspruchnahme von Maßnahmen der ästhetischen Chirurgie. Nach Angabe der Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland (GÄCD) wurden bereits im Jahr 2011 allein von Ärzten, die Mitglied der GÄCD sind, bundesweit rund 134.000 Faltenbehandlungen pro Jahr durchgeführt, davon über 120.000 an Frauen.

Vor diesem Hintergrund gewinnt die Beratung zu Dermokosmetika gegen Hautalterung sowohl beim Dermatologen als auch in der Apotheke an Bedeutung. Die Industrie hat sich darauf durch ein breit gefächertes Produktangebot eingestellt. 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

Primäre Zielgruppe der vorliegenden Leitlinie sind Fachleute, die Dermokosmetika gegen Hautalterung entwickeln, herstellen, prüfen, analysieren, vermarkten, bewerten oder zu ihrer Anwendung beraten. Darüber hinaus gibt die Leitlinie interessierten Verbrauchern Orientierungshilfen und Empfehlungen zur Auswahl und richtigen Anwendung geeigneter Produkte.

Die Leitlinie ist eine von einem Expertengremium unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur erarbeitete Darstellung und Empfehlung. Sie schildert den Stand des Wissens, beschreibt Qualitätsanforderungen an die Produkte und bietet den oben genannten Fachleuten Entscheidungshilfen bei der Umsetzung ihrer Aufgaben.

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 von Menschen mit vorgeschädigter oder erkrankter Haut verwendet werden, sollten sie hinsichtlich ihrer Qualität und Dokumentation bestimmte Anforderungen erfüllen, die teilweise über die gesetzlichen Vorgaben hinausgehen (Näheres hierzu siehe Kapitel 9).

Wie alle kosmetischen Mittel, unterliegen Dermokosmetika gegen Hautalterung in den Mitgliedsstaaten der EU der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 (EU-Kosmetikverordnung). Rechtsgrundlage in der Schweiz ist das Lebensmittelgesetz mit der Lebensmittel- und Verbrauchsge-

genständeverordnung und der Verordnung über kosmetische Mittel.

Dermokosmetika gegen Hautalterung sollten pflegende und schützende Eigenschaften aufweisen und degenerativen Veränderungen der Haut entgegenwirken. Damit Produkte, die solche Wirkungen versprechen, als sinnvoll und sicher eingestuft werden können, muss ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit mit geeigneten wissenschaftlichen Methoden geprüft worden sein. Zudem macht es Sinn, den Einfluss der Produkte auf die Lebensqualität zu untersuchen mit einer speziell für diesen Zweck entwickelten Methode [3].

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 [4, 5]. Die Alterungsprozesse der Haut sind nicht nur genetisch bedingt (intrinsische Hautalterung), sondern werden auch durch die Umwelt und das individuelle Verhalten gefördert (extrinsische Hautalterung). Hierbei spielen oxidativer Stress durch Faktoren wie UV-Strahlung, Rauchen und Umweltschadstoffe sowie mechanische Beanspruchung 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 Fibro-

- blasen,
- in der Subcutis auf die Ausbildung der Fettzellen und
- in der dermo-epidermalen Junktionszone auf die Abflachung der epidermalen Zapfen und der corialen Papillen.

Zusätzlich kommt es

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

Tabelle: Alterungserscheinungen der Haut (abgewandelt nach [10])

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, solare Lentigines
Normaler Melaniningehalt	Vermehrte Anzahl von Melanin-/Nävuszellen, Nävi, Lentigines
Unverändertes oder verdünntes Stratum corneum	Verdicktes Stratum corneum
Geringgradige Atrophie der dermoepidermalen Junktionszone	Ausgedehnte Atrophie der dermoepidermalen Junktionszone
Verringerung der Mikrovaskularisation Purpura „senilis“, „senile“ Angiome	Prominente vaskuläre Veränderungen Teleangiektasien Ekchymosen Perivaskulär entzündliches Infiltrat
Elastizitätsverlust des Bindegewebes	Ausgeprägte Elastose
Feine Falten	Grobe, tiefe Falten (insbesondere bei Rauchern)
Verminderung der Talg- und Schweißdrüsenaktivität	Verminderung der Talg- und Schweißdrüsenaktivität
Wenige benigne Neoplasien (zum Beispiel seborrhoische Keratosen)	Häufig benigne Neoplasien (zum Beispiel seborrhoische Keratosen)
Selten Basaliome	Deutlich erhöhte Basaliomrate „Carcinoma in situ“ (aktinische Keratosen) Maligne Neoplasien (Spinaliome, Lentigo maligna Melanome)

- 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 bei Belastung,
- Zunahme der Empfindlichkeit und Verletzbarkeit der Haut,
- Verminderung der Anzahl und der Qualität der elastischen und kollagenen Fasern mit Veränderung der Bindegewebsstruktur und
- Turgorverlust.

Die verringerte Widerstandskraft der Hautbarriere gegen Verletzungen und die abgeschwächte Reparatur der Hautbarriere zeigen sich an einer verzögerten Normalisierung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) [6]. Ansonsten ist der TEWL, wie eine Metanalyse aus dem Jahr 2013 und die Mehrzahl der dort zitierten Studien gezeigt haben [7, 8], bei gealterter Haut im Vergleich zu junger Haut erniedrigt. Verantwortlich dafür ist die verminderte Hautdurchblutung [9].

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,
- Erschlaffung des Gewebes,
- Volumenverlust und
- Pigmentunregelmäßigkeiten.

Die Tabelle (siehe Seite 4) zeigt die unterschiedlichen Merkmale intrinsisch beziehungsweise

extrinsisch gealterter Haut auf.

Während die intrinsische Hautalterung, das „Zeitaltern“, nicht beeinflussbar ist, kann der extrinsischen Hautalterung, auch „Umweltaltern“ oder „Lichtaltern“ genannt, durch entsprechende Maßnahmen entgegengewirkt werden. Eine kontinuierliche Pflege der Haut mit adäquaten Dermokosmetika und ein vernünftiger Umgang mit potenziell schädigenden Faktoren (zum Beispiel Meidung von oxidativem Stress durch UV-Exposition oder Rauchen) können dazu einen wichtigen Beitrag leisten.

6. Formulierungen und Inhaltsstoffe von Dermokosmetika gegen Hautalterung

6.1. Formulierungen

Die Eigenschaften von Dermokosmetika gegen Hautalterung sind stets 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 handelt. Doch auch lipidfreie Hydrogele kommen als Grundlagen zum Einsatz. Andere galenische Ansätze, wie liposomale Formulierungen, ultra-kleine Wirkstoffpartikel (Nanokristalle), nanoskalige Emulsionen und Lipidnanopartikel, sollen den Transport von Wirkstoffen in die Haut verbessern [11–13].

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 am häufigsten in Dermokosmetika gegen Hautalterung eingesetzten Wirkstoffen zählen Substanzen mit antioxidativen Eigenschaften, so Vitamin A und Vitamin A-Derivate, die Vitamine C und E, Niacinamid (Vitamin B3), Dexpanthenol (Präkursor des Vitamin B5), Alpha-Liponsäure, Coenzym Q10 und pflanzliche Polyphenole.

Unter dem Begriff „Antioxidantien“ wird eine heterogene Gruppe von Wirkstoffen zusammengefasst, die in der Haut die Konzentration von freien Radikalen – diese gelten als Hauptursache der Hautalterung – reduzieren [14]. Verschiedene freie Sauerstoffradikale (etwa das Superoxidanion, Wasserstoffperoxid und Singulett-Sauerstoff) schädigen Membranen, DNA, Lipide und Proteine einschließlich des Kollagens [15]. Der kumulative Kollagenschaden zerstört die Struktur der Haut und trägt zur Bildung von Falten bei.

Der Organismus schützt die Haut durch Antioxidantien 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 [16, 17]. Die

Menge der Antioxidantien in der Haut nimmt mit fortschreitendem Alter ab [18]. Zudem werden durch zahlreiche extrinsische Einflüsse, wie UV-Strahlung [19], Rauchen [20] oder oxidative Umwelttoxine, reaktive Radikale induziert, die den physiologischen antioxidativen Status der Haut weiter erschöpfen.

Mit Hilfe diverser dermokosmetischer Produkte wird versucht, der Haut von außen Antioxidantien zuzuführen [21–24]. Die in Anti-Aging-Kosmetika verwendeten Antioxidantien sollen jedoch nicht nur als „Radikalfänger“ wirken, sondern auch den Kollagenstoffwechsel anregen. Ihre Konzentration in topischen Formulierungen sollte dem tatsächlichen Bedarf der Altershaut entsprechen. Zu hohe Konzentrationen an Antioxidantien können nach Auffassung der an der Erarbeitung der vorliegenden Leitlinie beteiligten Experten im ungünstigsten Fall zu einer Wirkungsumkehr führen, indem es statt zu antioxidativen zu unerwünschten prooxidativen Effekten kommt, wie sie nach systemischer Applikation beschrieben wurden ([25, 26] und dort zitierte Literatur).

Neben Antioxidantien stehen seit einiger Zeit vor allem Phytohormone, insbesondere Isoflavone, und Peptide als kosmetische Wirkstoffe gegen Hautalterung im Mittelpunkt des Interesses. Während Phytohormone, wie Östrogene, „aufbauende Wirkungen“ in der Haut erzielen sollen, wird bestimmten Peptiden die Fähigkeit zugesprochen, Regenerationsprozesse im Bindegewebe zu fördern [27, 28].

Für eine abschließende Bewertung der erwähnten Wirkstoffe ist stets der Einfluss der Grundlage, des so genannten Vehikels, mit zu berücksichtigen. Das Vehikel ist oft in nicht unerheblichem Ausmaß an der Wirkung einer Formulierung beteiligt und beeinflusst zudem die Bioverfügbarkeit des jeweiligen Wirkstoffs.

Selbst wenn ein Wirkstoff in identischer Konzentration in verschiedenen Formulierungen eingesetzt wird, sind diese nicht zwangsläufig gleich wirksam. Darauf hat die GD Gesellschaft für Dermopharmazie in mehreren Stellungnahmen hingewiesen – zuletzt im August 2015 im Zusammenhang mit der Frage der Austauschbarkeit von wirkstoffidentischen topischen Dermatika ([29] und dort zitierte Literatur).

Um den Einfluss des Vehikels mit erfassen zu können, müssen zur Beurteilung der Wirksamkeit von Dermokosmetika gegen Hautalterung individuelle In-vivo-Studien, bis hin zu placebokontrollierten Doppelblindstudien gegen die jeweilige Grundlage ohne Wirkstoff, durchgeführt werden. Positive Ergebnisse aus In-vitro-Untersuchungen von Wirkstoffen, die gegen Merkmale der Hautalterung ausgelobt werden, geben zwar nützliche Hinweise, reichen für die Wirksamkeitsbeurteilung einer Formulierung aber allein nicht aus. Zudem kann die Wirksamkeit einer Formulierung im Regelfall nicht aus Daten abgeleitet werden, die aus In-vivo-Untersuchungen anderer Formulierungen mit dem gleichen Wirkstoff stammen.

Um Transparenz bezüglich der Anforderungen an die Wirksamkeitsprüfung zu schaffen, werden die in Dermokosmetika gegen Hautalterung eingesetzten kosmetischen Wirkstoffe in der vorliegenden Leitlinie in drei Haupt- und zwei Unterkategorien eingeteilt:

- 1 Wirkstoffe mit in vivo belegter Wirksamkeit
 - 1a Wirksamkeitsnachweis in placebokontrollierten Doppelblindstudien (PKDB-Studien)
 - 1b 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 Wirkstoffe waren Recherchen in der Datenbank PubMed unter Eingabe relevanter Suchbegriffe (letzter Zugriff am 9. Januar 2017).

6.2.1. Wirkstoffe mit in vivo belegter Wirksamkeit

6.2.1.1. Wirksamkeitsnachweis in placebokontrollierten Doppelblindstudien (PKDB-Studien)

Vitamin A und Vitamin A-Derivate

Vitamin A (Retinol) gehört zu den natürlichen Antioxidantien der Haut. Seine biologisch aktive Form 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 [30, 31].

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, Retinylacetat und Retinaldehyd. Diese Stoffe werden in der Haut in die biologisch aktive all-trans-Retinsäure umgewandelt [32].

Mehrere wissenschaftliche Studien haben den Effekt von Vitamin A und dessen Derivaten bei

Einsatz in Dermokosmetika gegen Hautalterung untersucht. Eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie an 36 Probanden mit deutlichen klinischen Zeichen der Hautalterung auch am Körper zeigte, dass eine 0,4-prozentige Retinol-haltige 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-I-Synthese führte [33].

Zudem wurde in einer dreiarmigen kontrollierten Studie an insgesamt 125 Probanden eine 0,5-prozentige Retinaldehyd-Creme im Vergleich zu Placebo und zu einer 0,05-prozentigen all-trans-Retinsäure-Creme auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit im Bereich der lateralen Augenfältchen geprüft [34]. Optische Profilometrie wurde eingesetzt, um eine quantitative Bewertung der Hauttextur, der Faltentiefe, der Hautrauigkeit und anderer Parameter zu bestimmen. Nach einer Anwendungszeit von 18 Wochen wurde für die Retinaldehyd-Creme eine signifikante Reduktion der Faltentiefe und der Hautrauigkeit festgestellt. Die gefundenen Effekte waren bei besserer Verträglichkeit mit denen der all-trans-Retinsäure-Creme vergleichbar, während die Placebo-Creme sich als unwirksam erwies.

Weiterhin wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination von Retinol, Retinylacetat und Retinylpalmitat in einer Gesamtkonzentration von 1,1 Prozent mit einer 0,025-prozentigen all-trans-Retinsäure-Creme verglichen [35]. 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 Wirksamkeitsparameter grobe und feine Fältchen, Gesamtgrad der Lichtschädigung, Festigkeit der Haut, Hautfarbe und Unregelmäßigkeit der Pigmentierung sowie die Verträglichkeit bewertet. Zudem wurden digitale Fotografien und von den Studienteilnehmerinnen ausgefüllte Fragebögen mit in die Auswertung einbezogen.

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

Eine an Hautproben von 53 Probanden im Alter von über 80 Jahren durchgeführte histologische Untersuchung zeigte, dass bereits eine sieben-tägige Applikation einer einprozentigen Retinol-Zubereitung – anders als bei einer nicht behandelten Kontrollgruppe – die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix deutlich verbesserte sowie zu einer Zunahme der Fibroblasten und der Kollagensynthese bei gleichzeitiger Abnahme der Matrix-abbauenden Metalloproteinase MMP-1 führte [36]. In weiteren Studien wurden diese Effekte für Retinol bestätigt und auch für Retinaldehyd und für all-trans-Retinsäure gezeigt [37, 38].

In einer Untersuchung an kultivierten menschlichen Hautfibroblasten wurde nachgewiesen, dass Retinol die Expression des Elastin-Gens und die Bildung von elastischen Fasern induziert [39]. Wie mittels quantitativer PCR und immunhistochemischer Färbung dokumentiert wurde, führte die topische Applikation von niedrig dosiertem Retinol (0,04 Prozent) auf kultivierte

menschliche Hautbiopsien zu einer erhöhten Synthese von Tropoelastin und Fibrillin-1 sowohl auf der mRNA- als auch auf der Protein-Ebene. 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 ist ein wasserlösliches Antioxidans, das in hohen Konzentrationen in Früchten und Tee vorkommt. Seine biologisch aktive Form, die L-Ascorbinsäure, fungiert als Co-Faktor in der Kollagensynthese [40, 41]. Vitamin C gehört zu den bestuntersuchten Anti-Aging-Wirkstoffen [16]. Da die Substanz sehr hydrophil ist, kommt es hier sehr stark auf die Formulierung an, damit sie in die Haut eindringen kann.

Für einige Vitamin C-haltige Formulierungen wurde die Wirksamkeit in placebokontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen [42, 43]. In einer dieser Studien [43] wurde bei Probandinnen mit lichtgeschädigter Haut eine fünfprozentige Vitamin C-Zubereitung auf einen Unterarm und Placebo auf den anderen Unterarm über sechs Monate appliziert. Nach diesem Zeitraum wurde für die Vitamin C-Zubereitung in entnommenen Biopsien eine erhöhte Expression des Typ-I- und des Typ-III-Kollagens sowie des Gewebehinhibitors der MMP-1 registriert. Des Weiteren konnte eine Zunahme elastischer Fasern und eine Reorganisation von Kollagen-Typ-I-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 [44, 45]. So wurde in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie, in die 19 Probanden im Alter von 36 bis 72 Jahren mit mäßig lichtgeschädigter Gesichtshaut einbezogen waren, 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 [44].

Diese Befunde wurden durch weitere histologische Untersuchungen bestätigt. In einer Studie an zehn Probanden, bei der eine Formulierung mit zehn Prozent Vitamin C und sieben Prozent Tetrahexyldecylascorbat über 12 Wochen auf die eine Wange appliziert und mit der anderen, nicht behandelten Wange verglichen wurde, zeigte sich in Biopsien, die bei vier Probanden nach Ablauf der Anwendungszeit entnommen wurden, eine Zunahme des Kollagens im Bindegewebe unmittelbar unter der Epidermis und eine erhöhte Expression des Gens für Typ-I-Kollagen [46]. Eine andere, an verschiedenen Hautmodellen durchgeführte Untersuchung zeigte, dass Vitamin C auch die epidermale Differenzierung fördert [47].

In einer placebokontrollierten Studie an 20 asiatischen Probandinnen mit lichtgeschädigter Haut (Hauttyp III und IV nach Fitzpatrick) wurden die Effekte einer Formulierung mit 23,8 Prozent L-Ascorbinsäure untersucht, die mit N-Methyl-2-pyrrolidon und Dimethylisobutyl zusätzlich zwei penetrationsfördernde Zusätze enthielt und zur weiteren Steigerung der dermalen Aufnahme mittels Iontophorese in die Haut eingebracht wurde [48]. Die Formulierung

wurde, im Wechsel mit einer Feuchtigkeitscreme, einmal täglich über zwei Wochen auf eine Gesichtshälfte appliziert. Anschließend erfolgte eine Nachbeobachtung über vier Wochen. 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 einer 5-Punkte-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 Dermokosmetika verwendet wird [49]. 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 [50].

In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie an 33 Probandinnen mit einem Durchschnittsalter von 54,4 Jahren wurde für eine fünfprozentige Alpha-Liponsäure-Creme nach 12-wöchiger zweimal täglicher Applikation auf eine Wange mittels Laserprofilometrie eine 50-prozentige Reduktion der Hautrauigkeit festgestellt [51]. 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 Probandinnen eine deutliche Bevorzugung der Alpha-Liponsäure-Creme.

Weiterhin konnte in einer In-vitro-Studie gezeigt werden, dass Alpha-Liponsäure nicht nur antioxidativ wirkt, sondern auch die Biosynthese von neuem Kollagen in humanen dermalen Fibroblasten anregt [52]. Im Einzelnen wurde eine erhöhte Expression und Ablagerung von Typ-I-Kollagen sowie eine erhöhte Expression des Enzyms Prolyl-4-hydroxylase, welches eine wichtige Rolle im Kollagenstoffwechsel spielt, nachgewiesen.

Trotz der vorliegenden Wirksamkeitsnachweise ist die Verwendung von Alpha-Liponsäure als Wirkstoff für Dermokosmetika gegen Hautalterung aus allergologischen Gründen heute nicht mehr zu empfehlen. Denn die Substanz scheint, basierend auf neueren Fallberichten verschie-

dener Autoren, ein potentes Kontaktallergen zu sein ([53] und dort zitierte Literatur).

Peptide

Seit einiger Zeit werden vermehrt auch Peptide als Wirkstoffe in Dermokosmetika gegen Hautalterung eingesetzt. 1993 wurde gefunden, dass ein Peptidsubfragment vom Typ-I-Kollagen, Lysin-Threonin-Threonin-Lysin-Serin, die Synthese von Typ-I-Kollagen, Typ-III-Kollagen und Fibronectin in der menschlichen Lunge und in dermalen Fibroblasten dosis- und zeitabhängig signifikant erhöht [27]. 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) patentiert [54]. Studien an kultivierter menschlicher Haut, die mit pal-KTTKS inkubiert wurde, zeigten einen dosisabhängigen Anstieg der Synthese von Typ-IV-Kollagen und von Glykosaminoglykan [54].

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde eine Zubereitung mit 0,005 Prozent pal-KTTKS auf das rechte periokuläre Areal zweimal täglich über 28 Tage appliziert [54]. Wie mit Hilfe der optischen Profilometrie gezeigt wurde, führte dies zu einer Abnahme der Faltentiefe, der Faltdicke und der Hautrigidität um 18, 37 beziehungsweise 21 Prozent. Die Ergebnisse dieser Studie wurden nach Angaben des Herstellers der Formulierung in weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudien bestätigt. Von diesen Studien ist derzeit jedoch nur eine in der Datenbank pubmed zu finden [55].

Ein Anti-Aging-Effekt wurde auch für ein Tetrapeptid namens GEGK mit der Aminosäure-Sequenz Glycin-Glutaminsäure-Lysin-Glycin

(INCI-Bezeichnung: Tetrapeptid-21) nachgewiesen [56]. Untersuchungen an humanen dermalen Fibroblasten zeigten nach 24-stündiger Inkubation mit GEGK in einer Konzentration von 0,001 Prozent eine 2,8-fache Erhöhung des Typ-I-Kollagens, eine 5,7-fache Erhöhung der Hyaluronsäuresynthase-1 und eine starke Erhöhung von Fibronectin.

In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde eine 0,005-prozentige GEGK-Zubereitung von 10 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 48,2 Jahren einmal täglich auf die Haut am Gesäß und am Unterarm appliziert [56]. Die Zubereitung führte zu einem signifikant höheren Anstieg von Typ-I-Kollagen als die entsprechende 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 miteinander verglichen [56]. 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 Visioscan 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 weiteren placebokontrollierten Studie wurde der Effekt von GEGK auf die Gesichtsfalten untersucht [56]. Die Hautraugigkeit wurde mit Hilfe des Streifenprojektionsverfahrens (PRIMOS®) 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 aus Prolin und Hydroxyprolin bestehenden Dipeptids wurden bisher nur in einer In-Vitro-Studie an dermalen Fibroblasten untersucht [57]. 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.

Die Kombination von mehreren Peptiden kann offensichtlich die Anti-Aging-Effekte einer Formulierung steigern. Dies wurde in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie an 22 Probanden mit moderaten periorbitalen Fältchen gezeigt, die über vier Wochen zweimal täglich eine Formulierung mit drei Prozent eines Triple-Peptid-Komplexes angewendet hatten [58]. 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 nach der vierwöchigen Anwendung mittels Profilometrie eine signifikante Verbesserung der periorbitalen Fältchen im Vergleich zu Placebo festgestellt [58].

In vorangegangenen 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 [58]. Durch die

Zugabe der Einzelkomponenten des Komplexes wurde dagegen kein solcher Effekt erzielt.

Die Anti-Aging-Effekte von Peptiden 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 im Vergleich zu einer verschreibungspflichtigen 0,02-prozentigen Tretinoin-Zubereitung auf Wirksamkeit geprüft [59]. 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 Hauttrockenheit, durch Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) sowie anhand von Veränderungen des Proteingehaltes im Stratum corneum beurteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass das kosmetische Behandlungskonzept nach acht Wochen bei allen beurteilten Parametern signifikant stärker wirksam und besser verträglich war als die Tretinoin-Zubereitung [59].

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. Untersuchungen an der Franz-Zelle lassen erwarten, dass SP aus O/W-Emulsionen mit niedrigem Lipidanteil gut in die Haut penetriert [60].

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 [61]. In Zellkulturversuchen an dermalen Fibroblasten bewirkte SP einen signifikanten Anstieg von extrazellulärem Prokollagen-I, 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 [62].

In einer placebokontrollierten In-vivo-Studie applizierten 30 Probanden im Alter von 41 bis 69 Jahren 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 Gesichtshälfte. 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 Hautrauigkeit – zu einer deutlichen Verbesserung des Faltenreliefs. Objektiviert wurden diese Effekte mit Hilfe der FOITS-Messtechnik [61].

In der gleichen Studie wurden an Hautbiopsien von fünf Probanden mit lichtgealterter Haut im Alter von 54 bis 71 Jahren die Effekte von SP auf die Expression von dermalen Markern wie Fibrillin-1, Prokollagen-I und MMP-1 untersucht [61]. Dazu wurden acht Tage vor Entnahme der Biopsien eine 0,05-prozentige und eine 0,2-prozentige SP-Creme, eine 0,025-prozentige Tretinoin-Zubereitung sowie die entsprechende Grundlage ohne Wirkstoff 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 mit getestete Tretinoin-Zubereitung beobachtet, mit Ausnahme der Erhöhung von Prokollagen-I [61].

Niedermolekulare Hyaluronsäure

In der ersten Fassung dieser Leitlinie waren Hyaluronsäure und Hyaluronsäurederivate noch in Kategorie 1b eingruppiert. Ihre Wirksamkeit bei Einsatz in Dermokosmetika gegen Hautalterung war damals zwar in experimentellen Studien und in einer kleineren In-vivo-Untersuchung, aber noch nicht in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie dokumentiert worden. Nachdem später für bestimmte Hyaluronsäurefragmente ein Wirksamkeitsnachweis aus einer placebokontrollierten Doppelblindstudie veröffentlicht wurde, sind diese Fragmente dann unter der Bezeichnung „Niedermolekulare Hyaluronsäure“ in der im März 2012 erschienenen ersten Aktualisierung dieser Leitlinie in die Kategorie 1a eingeordnet worden.

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. Die Verbindung ist der mit Abstand wichtigste Wirkstoff, der zum Unterspritzen von Falten eingesetzt wird. Darüber hinaus ist sie in zahlreichen Dermokosmetika enthalten. Ihre Anwendung in der Anti-Aging-Kosmetik beruht auf der Beobachtung, dass die Hyaluronsäure-Produktion des Körpers mit zunehmendem Alter abnimmt [63].

In experimentellen Studien wie auch in einer klinischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Hyaluronsäurefragmente bestimmter Länge bei topischer Applikation 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 führte die einmonatige Anwendung einer Zubereitung mit ein Prozent dieses Wirkstoffs zu einer signifikanten Zunahme der Hautdicke im Vergleich zur Kontrolle. In diesen Befunden sehen die Autoren einen Beleg für die Fähigkeit der verwendeten Hyaluronsäurefragmente, in die Epidermis zu penetrieren [64].

Wissenschaftlich ist es jedoch noch nicht abschließend gesichert, dass die beschriebenen Effekte tatsächlich direkt durch Hyaluronsäurefragmente hervorgerufen wurden. Womöglich ist dafür das Spaltprodukt N-Acetylglukosamin

verantwortlich, das nachweislich die Produktion von Hyaluronsäure in den Keratinozyten stimuliert und gleichzeitig gut in die Haut penetriert. Die Substanz könnte entweder durch die Mikroflora der Haut aus den Hyaluronsäurefragmenten entstanden und/oder als produktionsbedingter Begleitstoff bereits in der getesteten Formulierung mit enthalten gewesen sein.

Unabhängig von dieser Frage, wurde der Effekt der in Rede stehenden Hyaluronsäurefragmente auf die Faltentiefe in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht [65]. In der achtwöchigen Studie wendeten 76 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. Kontralateralseitig 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. Zudem bewirkten die kleineren Fragmente (50 und 130 kDa) eine signifikante Verringerung der Hautrauigkeit und eine nachhaltige Glättung des Hautoberflächenreliefs [65].

In weiterführenden In-vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Fragment mit einem Molekulargewicht von 50 kDa bessere Penetrationseigenschaften aufweist als die Fragmente mit Molekulargewichten von mehr als 300 kDa [66]. In der gleichen Studie wurde

für die 50kDa-Hyaluronsäure – im Unterschied zu einem noch kleineren Fragment (20 kDa) – keine erhöhte Freisetzung von TNF- α und damit keine proinflammatorische Aktivität festgestellt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die 50 kDa-Hyaluronsäure die Expression verschiedener Gene beeinflusst, welche die Differenzierung von Keratinozyten und die Bildung von interzellulären Tight-Junction-Komplexen steuern.

Niacinamid (Vitamin B₃)

Das im Zusammenhang mit Kosmetika meist als Niacinamid oder Vitamin B₃ bezeichnete Nicotinamid wird zunehmend als Anti-Aging-Wirkstoff in Dermokosmetika eingesetzt. Die Verbindung war in der ersten und zweiten Ausgabe dieser Leitlinie in die Wirkstoffkategorie 1b eingeordnet worden, nachdem erste In-vivo-Untersuchungen eine Wirksamkeit gegen Hautalterung gezeigt hatten [67, 68]. In einer dieser Untersuchungen führte eine Formulierung mit fünf Prozent Niacinamid bei 50 Frauen mit lichtgeschädigter Gesichtshaut nach zweimal täglicher Anwendung über 12 Wochen zu einer signifikanten Reduktion von feinen Linien und Fältchen sowie zu einer Abnahme von Hyperpigmentierungen, Rötungen und Gelbverfärbungen im Gesicht. Zudem wurde eine Zunahme der Hautelastizität festgestellt [68].

Zu einem späteren Zeitpunkt erschien dann auch eine an 30 Asiatinnen durchgeführte randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie, bei der für eine Zubereitung mit vier Prozent Niacinamid nach achtwöchiger Anwendung im Gesicht eine im Vergleich zur Kontrolle signifikant bessere Wirksamkeit gegen Falten in der Augenregion gefunden wurde [69]. Aufgrund dieses Studienergebnisses wird Niacinamid jetzt der Wirkstoffkategorie 1a zugeordnet. Interessant im Zusammenhang

mit der Wirksamkeit von Niacinamid gegen Hautalterung ist auch das Ergebnis einer In-vitro-Untersuchung, wonach Niacinamid die mit fortschreitendem Alter abnehmende Synthese von Ceramiden anregt [70].

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 sowie mit Kohlenwasserstoff-Seitenketten, zu denen auch alpha-, beta-, gamma- und delta-Tocopherol zählen. In Dermokosmetika gegen Hautalterung werden neben freiem Tocopherol auch Tocotrienol [71] 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 niedrigeren 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 herkömmlichen Wasser-in-Öl-Emulsionen und aus Vaseline [72].

Topisch appliziertes Vitamin E soll das Hautrelief glätten, das Feuchthaltevermögen des Stratum corneum steigern, die Epithelialisierung der Haut beschleunigen, Enzymwirkungen erhöhen und photoprotektiv wirken [73]. Entsprechende Wirksamkeitsbelege aus In-vivo-Untersuchun-

gen sind allerdings spärlich. In einer kleineren klinischen Untersuchung wurde nach vierwöchiger Anwendung eine hautglättende Wirkung gefunden [74].

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 [75].

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 eine Hemmung der Proteinkinase C reduziert [76]. Des Weiteren wurde berichtet, dass Vitamin-E-Analoga die durch UV-Strahlung induzierte Bildung von freien Sauerstoffradikalen in humanen Hautfibroblasten vermindern [76]. Diese Befunde sprechen für eine photoprotektive Wirkung von Vitamin E, doch sind größere In-vivo-Untersuchungen notwendig, um dies zu bestätigen.

Auf der molekularen Ebene unterstützt Vitamin C die Regeneration von Vitamin E aus seiner oxidierten Form und erhöht dadurch die antioxidative Gesamtkapazität [77, 78]. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, Vitamin E-haltigen dermokosmetischen Zubereitungen zusätzlich Vitamin C zuzusetzen.

2-Dimethylaminoethanol (DMAE)

Vielversprechende Effekte werden auch 2-Dimethylaminoethanol (DMAE), einem Vitamin B-

Cholinanalogon, zugeschrieben. In einer Studie führte die Applikation einer dreiprozentigen DMAE-Zubereitung im Gesicht nach 16 Wochen zu einer Verbesserung von Falten und periokulären Dunkelverfärbungen, zu einer Verminderung der Nasolabialfalten sowie zu einer Straffung der Halshaut. Diese Effekte nahmen auch nach zweiwöchiger Anwendungspause nicht ab [79].

Phytohormone (Isoflavone, Cumestane und Lignane)

Im Alter kommt es beim weiblichen Geschlecht zu hormonabhängigen, insbesondere durch Östrogenmangel bedingten Änderungen der Hautphysiologie [28, 80]. Signifikant erniedrigte Hormonwerte in der Menopause führen repräsentativ zu trockener Haut. Der Mechanismus, der diesem Phänomen zugrunde liegt, ist unbekannt. Die Hydratation des Stratum corneum in der Menopause ist vergleichbar mit der von premenopausalen Frauen, steigt allerdings durch Hormonersatztherapie an. In ovariectomierten Mäusen war die Hydratation verringert, die Reparatur der experimentell gestörten Hautbarriere verlangsamt und die Integrität des Stratum corneum reduziert. Diese Defizite wurden alle durch eine Ersatztherapie mit systemischem 17 β -Östradiol beseitigt [81].

In einer Reihe von Studien wurden natürliche Hormone zur Lokalbehandlung der Hautalterung eingesetzt. Dabei führte topisches Progesteron zu einer Verbesserung der Hautelastizität und der Hautfestigkeit [82]. Auch für die topische Behandlung mit Östrogenen wurden in einigen Studien positive Effekte, wie eine Verbesserung der Hautelastizität, ein Anstieg der reduzierten Epidermisdicke, ein Anstieg des Kollagengehaltes, eine verminderte Hauttrockenheit und eine Abnahme der Faltenbildung, beschrieben [28, 83]. Östrogene wirken topisch jedoch nur bei intrinsisch und nicht bei extrinsisch gealterter

Haut, also zum Beispiel nicht bei lichtgealterter Haut [84].

Natürliche Hormone dürfen als verschreibungspflichtige Arzneistoffe nicht in Kosmetika eingesetzt werden. Sie werden bei lokaler Applikation leicht resorbiert und können deshalb zu systemischen Nebenwirkungen führen. Um diese Probleme zu umgehen, hat die topische Applikation von so genannten Phytohormonen an Bedeutung gewonnen. Diese Substanzen dürfen in Kosmetika eingesetzt werden und 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 der 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 [85].

Bakuchiol

Bakuchiol (4-[(1E,3S)-3-ethenyl-3,7-dimethylocta-1,6-dienyl]phenol) wurde in die vorliegende Ausgabe der Leitlinie neu aufgenommen. Die phenolische Verbindung mit einer Monoterpen-Seitenkette gehört zu einer Gruppe von selten vorkommenden Terpenoiden, bei denen sich das aromatische Ringsystem aus einer Phenylpropaneinheit ableitet.

Bakuchiol kommt reichlich in Samen und Blättern der Pflanze *Psoralea corylifolia* vor,

die sowohl in der indischen als auch in der chinesischen Medizin zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten eingesetzt wird. Ihren Inhaltsstoffen werden antiinflammatorische, antioxidative, antikarzinogene, antibakterielle, zytotoxische und hepatoprotektive Eigenschaften zugesprochen [86].

Zur Prüfung der Anti-Aging-Effekte von Bakuchiol wurden verschiedene In-vitro-Studien durchgeführt [87]. Dabei stand die Frage im Mittelpunkt, ob Bakuchiol als photochemisch stabile und galenisch relativ leicht in Topika zu verarbeitende Substanz eine mögliche Alternative zu den Retinoiden – und hier speziell zu Retinol – ist. Neben vergleichenden Genexpressionsanalysen in einem Vollhautmodell wurden im direkten Vergleich die Expression von Typ I-, Typ-III- und Typ-IV-Kollagen sowie von Aquaporin-3 mittels ELISA und/oder histochemischer Untersuchung in menschlichen dermalen Fibroblasten und in Hautersatzmodellen analysiert [87].

Obwohl Bakuchiol und Retinol kaum strukturelle Gemeinsamkeiten aufweisen, zeigten Volcano-Plots für beide Verbindungen ein ähnliches Genexpressionsprofil – vor allem bei bestimmten Schlüssel-Anti-Aging-Genen und -Proteinen. Diese Ähnlichkeit wurde sowohl durch den Seite-an-Seite-Vergleich in der Modulation einzelner Gene als auch auf der Proteinebene bestätigt. Des Weiteren wurden für Bakuchiol mit Retinol vergleichbare Effekte bei der Hochregulation von Kollagen Typ I und Typ IV mittels DNA-Microarray sowie bei der Stimulation von Kollagen Typ III im reifen Fibroblasten-Modell gefunden [87].

In einer 12-wöchigen In-vivo-Studie, in die 17 Probandinnen im Alter von 45 bis 67 Jahren mit UV-geschädigter Gesichtshaut einbezogen waren, wurden die Anti-Aging-Effekte einer

0,5-prozentigen Bakuchiol-Formulierung nach zweimal täglicher Anwendung untersucht [87]. Klinische Beurteilungen wurden zu Beginn der Studie sowie nach vier, acht und 12 Wochen durchgeführt. Dabei wurden von einem Experten auf einer fünfstufigen Schweregradskala die Parameter feine Linien bzw. Falten, Hautrauigkeit und -trockenheit, Hautfarbe, Hautelastizität und -festigkeit, Hautausstrahlung und aufhellender Effekt sowie das Gesamterscheinungsbild im Augenbereich bewertet. Zudem wurden bei jeder Visite eine Hautprofilometrie-Analyse mittels Silikon-Replika durchgeführt und standardisierte Fotografien erstellt.

Die Ergebnisse der Studie zeigten nach 12 Wochen eine signifikante Verbesserung von Linien und Falten, Pigmentierung, Elastizität und Hautfestigkeit sowie eine Gesamtreduktion der UV-Schäden. Interessanterweise wurden die Verbesserungen bei der Hautrauigkeit und -trockenheit sowie bei der Hautausstrahlung vom Experten höher bewertet als von den Probandinnen, während umgekehrt die Verbesserungen der feinen Linien und Falten sowie des Gesamterscheinungsbildes der Augenpartie durch die Probandinnen deutlich höher eingeschätzt wurden.

Bei den profilometrischen Untersuchungen wurde nach vier, acht und 12 Wochen eine Reduktion der Faltentiefe um sieben, 13 bzw. 20 Prozent festgestellt, während sich die Hautrauigkeit um zwei, zehn bzw. 21 Prozent verbesserte. Die Ergebnisse bezüglich der Faltentiefe waren alle statistisch signifikant ($p \leq 0,01$), die bezüglich der Hautrauigkeit dagegen nur nach acht und nach 12 Wochen ($p \leq 0,004$).

Für die Zukunft ist zu wünschen, dass diese viel versprechenden Ergebnisse durch eine placebokontrollierte Doppelblindstudie sowie durch Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen bestä-

tigt werden.

6.2.2. Wirkstoffe mit in vitro belegter Wirksamkeit

Ubichinon-10 (Coenzym Q10)

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 [88]. 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.

Da die Coenzym Q10-Konzentration im Alter vermindert sein kann, wird die Substanz in hohem Umfang in Anti-Aging-Präparaten eingesetzt [73]. In-vivo-Studien zur Wirksamkeit von Coenzym-Q10 nach dermalen Applikation fehlen derzeit jedoch. Allerdings wurde in einer kontrollierten In-vivo-Studie gezeigt, dass Coenzym-Q10 aus topischen Formulierungen bis in tiefere Schichten der Epidermis penetriert und dort die verminderten Coenzym Q10-Spiegel wieder auffüllt [89]. Zudem wurde in einer In-vitro-Studie gezeigt, dass Coenzym Q10 nach Einarbeitung in ultrakleine Nanopartikel in humane Keratinozyten penetriert und dort den durch UVA- und UVB-Strahlung erzeugten oxidativen Stress vermindert [90]. In einer anderen In-vitro-Studie wurde nachgewiesen, dass Coenzym Q10 in menschlichen Fibroblasten signifikant die Expression von Kollagenase

nach UVA-Strahlung vermindert [91].

Dexpanthenol

Das in der Wundheilung und in der allgemeinen Hautpflege weit verbreitete Dexpanthenol ist ein Präkursor der Pantothersäure (Vitamin B5). Nachdem gezeigt werden konnte, dass die Verbindung die Bildung freier Sauerstoffradikale in Kulturen humaner dermaler Fibroblasten unterdrückt und deshalb womöglich auch in vivo gegen Merkmale der Hautalterung wirksam ist [92], wurde sie in die vorliegende Ausgabe der Leitlinie neu aufgenommen. Obwohl In-vivo-Studien zur Wirksamkeit bei speziellen Merkmalen der Altershaut derzeit noch fehlen, kann schon jetzt die bekannte hydrationsfördernde Wirkung der Substanz bei der im Alter vermehrt auftretenden trockenen Haut ausgenutzt werden [8].

Resveratrol

Das bekannte Polyphenol Resveratrol (3,5,49-Trihydroxystilben) wurde ebenfalls in die vorliegende Ausgabe der Leitlinie neu aufgenommen. Für den vor allem in Traubenhaut, Nüssen und im Granatapfel enthaltenen Naturstoff wurden unter anderem kardioprotektive, neuroprotektive, antimikrobielle und chemopräventive Eigenschaften beschrieben [93]. In pharmakologischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Resveratrol vasoaktive Peptide wie Endotheline herunterreguliert, das oxidierende Low Density Lipoprotein (LDL) und die Cyclooxygenase hemmt, den Abbau und die Neurotoxizität von beta-Amyloid (A β) inhibiert, apoptotische Signalwege moduliert sowie die Sirtuin- und die AMP-aktivierte Proteinkinase anregt [93].

Die genannten Effekte haben das Interesse an Resveratrol als Wirkstoff gegen Hautalterung gefördert. Resveratrol agiert dabei als ein duales Antioxidans, das einerseits freie Radikale neutralisiert und andererseits die intrinsischen antioxidativen Kapazitäten erhöht. Zusätzlich regt Resveratrol die Mitochondrienbiogenese an und hat entzündungshemmende Eigenschaften [94, 95].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass im humanen Hautgewebe, hauptsächlich in der Epidermis, spezifische Resveratrol-Bindungsstellen vorhanden sind, über die Resveratrol seine dermalen Effekte vermitteln soll [96]. Zudem wurde festgestellt, dass Resveratrol den Zelltod von HaCaT-Zellen nach Exposition gegen Natriumnitroprussid reduziert – und zwar in viel stärkerem Ausmaß als das Resveratrol-Analogon Piceatannol, als Epigallocatechin-Gallat und als ein Grüntee-Polyphenol [96]. Dieser Effekt kommt nach Auffassung der Studienautoren wahrscheinlich durch eine antiapoptotische Wirkung zustande.

Eine Herausforderung bei Resveratrol enthaltenden topischen Formulierungen stellen die relativ geringe Wasserlöslichkeit und die starke Lichtempfindlichkeit der Verbindung dar. Für eine stabilisierte Formulierung, die neben ein Prozent Resveratrol als weitere Antioxidantien noch 0,5 Prozent Baicalin und ein Prozent Vitamin E enthielt, konnte in einer In-vivo-Studie mittels Stripping-Test gezeigt werden, dass Resveratrol perkutan resorbiert wird [97]. Dabei wurde in der Epidermis eine deutlich höhere Konzentration an Resveratrol gemessen als in der Dermis. Zudem konnten anhand von Hautbiopsien, die vor und 12 Wochen nach Anwendung der Formulierung entnommen wurden, Veränderungen der Genexpression, beispielsweise von Hämoxygenase-1 (HO-1), dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und von Kollagen-III

(COL3A1), nachgewiesen werden [97].

In einer 12-wöchigen In-vivo-Studie, in die 55 Probandinnen im Alter von 40 bis 60 Jahren mit leichten bis mittelschweren Gesichtslinien, Falten, Hyperpigmentierungen und erschlaffter Haut einbezogen waren, wurde die klinische Wirksamkeit der genannten Formulierung bei einmal täglicher, abendlicher Anwendung geprüft [97]. Dabei wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der jeweils an Hand einer 10-Punkte-Skala bewerteten Parameter feine Linien, Falten, Festigkeit, Elastizität, Hautschlaffheit, Hautfarbe, Hyperpigmentierung, Ausstrahlung und fühlbarer Hautraugigkeit festgestellt. Außerdem wurde durch Ultraschallmessungen eine signifikante Zunahme der epidermalen und der dermalen Dichte nachgewiesen [97].

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine weitere In-vivo-Studie derselben Arbeitsgruppe, bei der eine Formulierung mit Zusätzen von Resveratrol (ein Prozent), Retinol (0,5 Prozent), Niacinamid (4,4 Prozent) und Hexylresorcin (1,1 Prozent) im Rahmen eines kombinierten kosmetischen Behandlungskonzepts gegen Hautalterung getestet wurde [98]. Da sowohl in dieser als auch in der anderen erwähnten Studie jeweils eine Formulierung mit mehreren potenziellen Wirkstoffen getestet wurde und Studiendaten zu der Einzelsubstanz bislang fehlen, kann Resveratrol bei dermalen Applikation derzeit noch keine durch In-vivo-Untersuchungen belegte Wirksamkeit gegen Hautalterung bescheinigt werden.

Sonstige pflanzliche Polyphenole

Neben Resveratrol (siehe oben) werden noch zahlreiche weitere pflanzliche Polyphenole in Anti-Aging-Cremes eingesetzt. Sie gehören

überwiegend zu den Stoffgruppen der Anthocyane, Proanthocyanidine, Flavonoide, Hydroxycinnamsäuren und Hydroxybenzoesäuren. Von den zahlreichen in der Natur vorkommenden Flavonoiden werden diejenigen, für die pharmakologisch interessante Effekte gefunden wurden, auch als „Bioflavonoide“ bezeichnet [99].

Zu den Bioflavonoiden gehören zum Beispiel die in Tee, Schokolade, Äpfeln, Käse und Rotwein enthaltenen Katechine. Darüber hinaus kommen in Gingko biloba, Ginseng, Aloe vera, Zitrusfrüchten, Sojabohnen und Weintraubenkernen verschiedenste Bioflavonoide vor. Anthocyane sind unter anderem in Rotwein und Beerenfrüchten enthalten, während Proanthocyanidine zum Beispiel in Kakao, Rotwein, Seegrasextrakt sowie in grünem und schwarzem Tee und Hydroxybenzoesäuren zum Beispiel in Früchten, Nüssen, Tee und ebenfalls in Rotwein vorkommen [100].

Für das Anthocyan Cyanidin-3-O-glucosid wurde gezeigt, dass es die UVB-induzierte DNA-Schädigung und die Anzahl freier Sauerstoffradikale in humanen Keratinozyten reduziert [101]. Proanthocyanidine scheinen die Produktion freier Radikale und proentzündlicher Mediatoren, wie Histamin, Serinproteasen, Prostaglandine und Leukotriene, zu hemmen [102]. Für manche Bioflavonoide wurden antioxidative und antientzündliche Effekte sowie eine Hemmung der UV-induzierten Synthese der kollagenabbauenden Matrix-Metalloproteinasen beschrieben [99, 103]. Zudem wird den phenolischen Isoflavonen aus Soja und Rotklee eine Phytohormonwirkung und eine spezifische Interaktion mit Östrogenrezeptoren zugesprochen (siehe hierzu Kapitel 6.2.1.2).

Hautschützende antioxidative Eigenschaften haben vor allem die in grünem und schwarzem Tee enthaltenen Polyphenole, von denen haupt-

sächlich das in Grüntee-Extrakten vorkommende Epikatechin in zahlreichen Kosmetika eingesetzt wird. Wegen seines hohen Gehalts an Epikatechin, Epigallokatechin und Epigallokatechin-3-gallat wird grünem Tee auch eine antikanzerogene Wirkung zugeschrieben. Zudem 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 an Fibroblasten- und Keratinozytenkulturen der Effekt von Epigallokatechin auf die UVA-induzierte Genexpression verschiedener Stressenzyme des Eisenstoffwechsels untersucht. Dabei zeigte sich ein positiver Effekt auf den antioxidativen Status der Zellen [104]. Derzeit fehlen allerdings noch kontrollierte In-vivo-Studien zur Wirksamkeit der genannten pflanzlichen Polyphenole bei Hautalterungsercheinungen.

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 bestimmten 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 emp-

fohlen [105].

Für bestimmte Phytosterole wurde in experimentellen Studien eine prophylaktische Wirkung auf die lichtbedingte Hautalterung gefunden. So konnte an kultivierten humanen Keratinozyten gezeigt werden, dass die UVA-induzierte Genexpression durch eine Vorbehandlung der Zellen mit Cholesterol und anderen Phytosterolen gehemmt werden kann [106, 107].

Für ein im Handel befindliches Hautpflegeprodukt, das die Phytosterole β -Sitosterol, Campesterol und Stigmasterol, verschiedene Ceramide, Jojobaöl sowie die Vitamine E und A enthält, wurde nach täglicher Applikation über zehn Tage in Biopsien von Probanden nach einmaliger UVA-Bestrahlung eine im Vergleich zu einem nicht behandelten Hautareal signifikant stärkere Hemmung der MMP-1-Expression gefunden [108]. Zusätzlich bewirkte die Formulierung eine Expression der für die Kollagensynthese wichtigen Gene COL1A1 und COL1A2. Dieser Effekt war signifikant stärker ausgeprägt als bei der unbehandelten Kontrolle sowie nach der Anwendung von Basispflegeprodukten, die nur Jojobaöl bzw. nur Jojobaöl sowie die Vitamine E und A, 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 gelegentlich auch die aus der Peeling-Behandlung der Altershaut bekannten α -Hydroxysäuren in Anti-Aging-Kosmetika eingesetzt und als Wirkstoffe ausgelobt. Zu diesem Konzept liegen bislang jedoch nur Studiendaten aus kombinierten kosmetischen Behandlungsansätzen vor [109]. Diese Daten reichen noch nicht aus, um den

Nutzen von α -Hydroxysäuren in Anti-Aging-Kosmetika bewerten zu können.

Bei anderen als Wirkstoffe von Anti-Aging-Kosmetika ausgelobten Substanzen handelt es sich häufig um patentgeschützte firmenspezifische Stoffe oder Stoffgemische, die vielfach auf Vorbildern aus der Natur basieren. Verwendung finden unter anderem Zubereitungen aus *Pimpinella anisum*, *Buddleja axillaris*, *Calendula*, *Fagus sylvestris* und *Guggulu* (*Commiphora mukul*) sowie Oliven- und Mandelöl.

Die für diese 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 derartige Auslobungen ließen sich jedoch bei der für die vorliegende Leitlinie durchgeführten Literaturrecherche keine relevanten Studienergebnisse finden. Daher wird auf diese Stoffe und Stoffgemische trotz ihrer teilweise hohen Marktbedeutung hier nicht näher eingegangen.

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 (siehe Kapitel 6.2). 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 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 die Hautrauigkeit, die Hautelastizität, der Feuchtigkeitsgehalt der Haut und die Hautdicke messen. Auch eine dreidimensionale Darstellung des Hautreliefs und der Faltentiefe ist möglich. Bei allen Untersuchungsmethoden sind die vielfach unterschiedlichen Merkmale von intrinsisch und extrinsisch gealterter Haut zu beachten.

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.

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

Firmen, die kosmetische Mittel herstellen oder in Verkehr bringen, müssen bekanntlich für jedes Produkt einen Sicherheitsbericht erstellen. Als Grundlage dafür sind die zuletzt im April 2016 revidierten „Notes of Guidance“ des im Auftrag der EU-Kommission tätigen „Scientific Committee on Consumer Safety“ (SCCS) heranzuziehen [110]. Danach kann es für die Sicherheitsbewertung von Produkten, die für spezifische Konsumentengruppen angeboten werden, wissenschaftlich und ethisch erforderlich sein, neben Kenntnissen über die Toxizität der Einzelbestandteile auch Kenntnisse über die Sicherheit des Endproduktes zu berücksichtigen.

Dieses vom SCCS genannte Kriterium trifft für alle kosmetischen Mittel zu, bei denen auch mit einer Anwendung auf vorgeschädigter oder erkrankter Haut zu rechnen ist. Da dies für Dermokosmetika gegen Hautalterung gegeben ist, kann hier auf eine zusätzliche Sicherheitsbewertung des Endproduktes nicht verzichtet werden. Ein wichtiger Punkt, der in einer solchen Sicherheitsbewertung berücksichtigt

werden muss, sind die Risiken für akut toxische, kumulativ-toxische und sensorische Unverträglichkeitsreaktionen, die mit Hilfe von standardisierten In-vivo-Methoden abzuklären sind.

Während das Risiko akut toxischer Reaktionen mit dem okklusiven epikutanen Patch-Test untersucht werden kann [111], bieten sich zur Prüfung des Risikos kumulativ-toxischer Reaktionen der repetitive epikutane Patch-Test und der Duhring-Kammer-Test an [112-115]. Dagegen haben sich die wenigen In-vitro-Methoden, die zur Prüfung des kumulativ-toxischen Irritationsrisikos von halbfesten Zubereitungen entwickelt wurden [116, 117], nicht in breitem Umfang durchgesetzt.

Das Studiendesign und die Anzahl der Probanden sind bei den vorgenannten In-vivo-Verfahren so zu wählen, dass bei Anwendung geeigneter statistischer Methoden signifikante Ergebnisse erzielt werden können. Die Testreaktionen werden visuell ausgewertet und mit Hilfe von Messungen des transepidermalen Wasserverlustes sowie eventuell auch des Hydrations- und des Rötungsgrades der Haut objektiviert [112]. Details zur statistischen Auswertung von Messungen des transepidermalen Wasserverlustes finden sich in der Literatur [118].

Die Ergebnisse der erwähnten Patch-Tests sollten möglichst durch kontrollierte Anwendungstests (Gebrauchstests) überprüft werden [111, 112]. Ein dafür geeignetes Verfahren ist der wiederholte offene Anwendungstest (Repeated Open Application Test, ROAT [119]), der vorrangig an der meist als besonders empfindlich empfundenen Gesichtshaut durchgeführt werden sollte.

Zur Prüfung der sensorischen Irritation existieren Verfahren, die sich das Auslösen einer stechenden Empfindung, zum Beispiel nach

Applikation von Milchsäure, Sorbinsäure oder Capsaicin, zunutze machen [120, 121]. Wie diese auch als „Stinging-Tests“ bezeichneten Verfahren zu bewerten sind und was bei ihrer Anwendung beachtet werden sollte, ist dem Buch „Dermatotoxicology“ und der dort zitierten Literatur zu entnehmen [122].

Das Sensibilisierungspotenzial von Dermokosmetika gegen Hautalterung kann aus ethischen Gründen, wie bei allen anderen kosmetischen Mitteln, nicht humanexperimentell bestimmt werden. Um das Risiko von Kontaktsensibilisierungen zu minimieren, wird deshalb 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 geringerem Sensibilisierungspotenzial verfügbar sind.

Da zur Anwendung im Gesicht vorgesehene Dermokosmetika gegen Hautalterung nicht selten auch von jüngeren Menschen angewendet werden, sollte sichergestellt sein, dass sie kein komedogenes Potenzial besitzen. Dazu sollte möglichst auf Inhaltsstoffe verzichtet werden, die sich in entsprechenden Prüfmodellen [123, 124] nachweislich als komedogen erwiesen haben.

Dermokosmetika gegen Hautalterung, die hohe Anteile an Antioxidantien mit starkem Reduktionspotenzial enthalten, könnten im ungünstigsten Fall in der Haut unerwünschte prooxidative Effekte bewirken (siehe Kapitel 6.2). Um dieses Risiko zu minimieren, sollten die Antioxidantien sorgfältig auch nach toxikologischen Kriterien ausgewählt und nur in wirklich bedarfsgerechten Konzentrationen eingesetzt werden.

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 Methodiken und der Prüfinstitutionen
- Zusammenfassung der Ergebnisse der durchgeführten Verträglichkeitsuntersuchungen unter Nennung der Methodiken und der Prüfinstitutionen
- Begründung für die Auswahl und Konzentration eventuell eingesetzter Antioxidantien
- Spezielle Anwendungsempfehlungen

10. Literatur

- [1] Statistisches Bundesamt, Bevölkerung Deutschlands bis 2060 – 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (2015)
- [2] Brigitte Kommunikationsanalyse, Kapitel Kosmetik und Körperpflege (2008), S. 59
- [3] Lohrberg D, Blaak J, Liebsch J et al: Development and validation of the Patient Benefit Index for the dermatocosmetic treatment of aged skin. Arch Dermatol Res 308 (2016) 319-324

- [4] Heymann E: Haut, Haar und Kosmetik. Verlag Hans Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle (2002), S. 157
- [5] Farage MA, Miller KW, Maibach HI (Hrsg.): Textbook of Aging Skin, Second Edition. Springer, Berlin-Heidelberg (2017)
- [6] Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM et al: The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest* 95 (1995) 2281-2290
- [7] Kottner J, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U: Transepidermal water loss in young and aged healthy humans – A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 305 (2013) 315-323
- [8] Engelke M, Jensen JM, Ekanayake-Mudiyanselage S et al: Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation. *Br J Dermatol* 137 (1997) 219-225
- [9] Endo K, Suzuki N, Yoshida O et al: The barrier component and the driving force component of transepidermal water loss and their application to skin irritant tests. *Skin Res Technol* 13 (2007) 425-435
- [10] Krutmann J, Diepgen T, Billmann-Krutmann C (Hrsg.): Hautalterung – Grundlagen, Prävention, Therapie, 2. Auflage. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (2008)
- [11] Ashtikar M, Nagarsekar K, Fahr A: Transdermal delivery from liposomal formulations – Evolution of the technology over the last three decades. *J Control Release* 242 (2016) 126-140
- [12] Zhai X, Lademann J, Keck CM et al: Nanocrystals of medium soluble actives – Novel concept for improved dermal delivery and production strategy. *Int J Pharm* 470 (2014) 141-150
- [13] Müller RH, Shegokar R, Keck CM: 20 years of lipid nanoparticles (SLN and NLC) – Present state of development and industrial applications. *Curr Drug Discov Technol* 8 (2011) 207-227
- [14] Lephart ED: Skin aging and oxidative stress – Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. *Ageing Res Rev* 31 (2016) 36-54
- [15] 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
- [16] Pinnell SR: Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 48 (2003) 1-19
- [17] Farris PK: Topical vitamin C: A useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg* 31 (2005) 814-818
- [18] 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
- [19] 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 (2016) 140-147
- [20] Frances C: Smoker's wrinkles – Epidemiological and pathogenic considerations. *Clin Dermatol* 16 (1998) 565-570
- [21] Böni R, Burg G: Altershaut – Physiologische Grundlagen, prophylaktische Maßnahmen und Therapieansätze. *Schweiz Med Wochenschr* 130 (2000) 1272-1278
- [22] Bogdan Allemann I, Baumann L: Antioxidants used in skin care formulations. *Skin Therapy Lett* 13 (2008) 5-9
- [23] Oresajo C, Pillai S, Manco M et al: Antioxidants and the skin – Understanding formulation and efficacy. *Dermatol Ther* 25 (2012) 252-259
- [24] Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T et al: Effective photoprotection of human skin against infrared A radiation by topically applied antioxidants – Results from a vehicle controlled, double-blind, randomized study. *Photochem Photobiol* 91 (2015) 248-250
- [25] Surber C: Anti-Aging und Krankheitsprävention. Antioxidantien – Entzaubert. *Dermatologische Praxis* 24 (2014) 2-5
- [26] Lautenschläger H: Antioxidantien und Radikalfänger – Zu viel ist zu viel. *Ästhetische Dermatologie* 8 (2015) 12-16
- [27] Katayama K, Armendariz-Borunda J, Raghov R et al: A pentapeptide from type 1 procollagen promotes extracellular matrix production. *J Biol Chem* 268 (1993) 9941-9944
- [28] Bayerl C: Hautalterung und evidenzbasierte topische Anti-Aging-Strategie. *Hautarzt* 67 (2016) 140-147
- [29] Kresken J: Warum wirkstoffidentische topische Dermatika nicht austauschbar sind. Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. vom 11. August 2015. www.gd-online.de
- [30] Kang S, Voorhees JJ: Photoaging therapy with topical tretinoin – An evidence-based analysis. *J Am Acad Dermatol* 39 (1998) 55-61
- [31] Nyirady J, Bergfeld W, Ellis C et al: Tretinoin cream 0.02% for the treatment of photodamaged facial skin – A review of 2 double-blind clinical studies. *Cutis* 68 (2001) 135-142
- [32] Kockaert M, Neumann M: Systemic and topical drugs for aging skin. *J Drugs Dermatol* 2 (2003) 435-441
- [33] Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE et al: Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol* 143 (2007) 606-612
- [34] 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
- [35] 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
- [36] 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

[37] Bhawan J: Short- and long-term histologic effects of topical tretinoin on photodamaged skin. *Int J Dermatol* 37 (1998) 286-292

[38] 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

[39] 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

[40] Van Scott E, Ditre CM, Yu RJ: Alpha-hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. *Clin Dermatol* 14 (1996) 217-226

[41] 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

[42] 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

[43] 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

[44] Traikovich SS: Use of topical ascorbic acid and its effects on photodamaged skin topography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125 (1999) 1091-1098

[45] 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

[46] 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

[47] 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

[48] 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

[49] 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

[50] Biewenga GP, Haenen GR, Bast A: The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 29 (1997) 315-331

[51] 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

[52] Tsuji-Naito K, Ishikura S, Akagawa M et

al: α -Lipoic acid induces collagen biosynthesis involving prolyl hydroxylase expression via activation of TGF- β -Smad signaling in human dermal fibroblasts. *Connect Tissue Res* 51 (2010) 378-387

[53] Leysen J, Aerts O: Further evidence of thioctic acid (α -lipoic acid) being a strong cosmetic sensitizer. *Contact Dermatitis* 74 (2016) 182-184

[54] 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)

[55] 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

[56] 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

[57] 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

[58] Byrne AJ, Al-Bader T, Kerrigan 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

[59] 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

[60] Naumann S, Lange S, Polak G et al: Penetration studies of an extremely lipophilic active model substance from an oil-in-water emulsion – Influence of the lipophilicity of the formulation in human skin, part 2. *Skin Pharmacol Physiol* 27 (2014) 97-105

[61] 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

[62] Paragh G, Schling P, Ugocsai P et al: Novel sphingolipid derivatives promote keratinocyte differentiation. *Exp Dermatol* 17 (2008) 1004-1016

[63] Ghersetich I, Lotti T, Campanile G et al: Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic ageing. *Int J Dermatol* 33 (1994) 119-122

[64] Kaya G, Tran C, Sorg O et al: Hyaluronate fragments reverse skin atrophy by a CD44-dependent mechanism. *PLoS Med* 3 (2006) e493

[65] 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

[66] Farwick M, Gauglitz G, Pavicic T et al: 50 kDa hyaluronic acid upregulates some epidermal genes without changing TNF α expression in reconstituted epidermis. *Skin Physiol Pharmacol* 24 (2011) 210-217

- [67] Bisset D: Topical niacinamide and barrier enhancement. *Cutis* 70 (2002) 8-12
- [68] Bisset DL, Oblong JE, Berge C: Niacinamide – A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 31 (2005) 860-865
- [69] Kawada A, Konishi N, Oiso N et al: Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide. *J Dermatol* 35 (2008) 637-642
- [70] 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
- [71] Huang CK, Miller TA: The truth about over-the-counter topical anti-aging products – A comprehensive review. *Aesthetic Surg J*. 27 (2007) 402-412
- [72] Driller H: Verbesserte Wirkung durch Nanoemulsionen. In: Ziolkowski B, Kosmetikjahrbuch. Verlag für Chem. Industrie, Augsburg (1996), S. 272-277
- [73] Kerscher M: Dermatocosmetik, 2. Auflage. Steinkopf Verlag, Darmstadt (2008)
- [74] Mayer P, Pittermann W, Wallat S: The effects of vitamin E on the skin. *Cosmetics & Toiletries* 108 (1993) 99-109
- [75] 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
- [76] 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
- [77] Farris PK: Topical vitamin C – A useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg* 31 (2005) 814-818
- [78] 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
- [79] Grossman R: The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Am J Clin Dermatol* 6 (2005) 39-47
- [80] Brincat M: Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 35 (2000) 107-117
- [81] Chen Y, Yokozeki H, Katagiri K: Physiological and functional changes in the stratum corneum restored by estrogen in an ovariectomized mice model of climacterium. *Exp Dermatol* 26 (2017) 394-401
- [82] Holzer G, Riegler E, Hönigsmann H et al: Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri- and postmenopausal women – Results from a double-blind, vehicle-controlled, randomized study. *Br J Dermatol* 153 (2005) 626-634. Erratum in: *Br J Dermatol*. 153 (2005) 1092
- [83] Thornton MJ: Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol* 5 (2013) 264-270
- [84] Yoon HS, Lee SR, Chung JH: Long-term topical oestrogen treatment of sun-exposed facial skin in post-menopausal women does not improve facial wrinkles or skin elasticity, but induces matrix metalloproteinase-1 expression. *Acta Derm Venereol* 94 (2014) 4-8

- [85] Bayerl C, Hensen H, Vier J: Isoflavonoide in der Behandlung der Hautalterung postmenopausaler Frauen. Aktuelle Dermatologie 28 (2002), Suppl.1, 14-18
- [86] Chopra B, Dhingra AK, Dhar KL: Psoralea corylifolia L. (Buguchi) – Folklore to modern evidence, review. Fitoterapia 90 (2013) 44-56
- [87] Chaudhuri RK, Bojanowski K: Bakuchiol – A retinol-like functional compound revealed by gene expression profiling and clinically proven to have anti-aging effects. Int J Cosmet Sci 36 (2014) 221-230
- [88] Bässler KH, Golly I, Loew D et al: Vitamin Lexikon, 3. Auflage. Urban & Fischer, München-Jena (2002)
- [89] Knott A, Achterberg V, Smuda C et al: Topical treatment with coenzyme Q10-containing formulas improves skin's Q10 level and provides antioxidative effects. Biofactors 41 (2015) 383-390
- [90] Lohan SB, Bauersachs S, Ahlberg S et al: Ultra-small lipid nanoparticles promote the penetration of coenzyme Q10 in skin cells and counteract oxidative stress. Eur J Pharm Biopharm 89 (2015) 201-207
- [91] Hoppe U, Sauermann G, Diembeck W et al: Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. Biofactors 9 (1999) 371-378
- [92] Proksch E: Altershaut und Hautpflege. Z Gerontol Geriatr 48 (2015) 325-330
- [93] Yang T, Wang L, Zhu M et al: Properties and molecular mechanisms of resveratrol – A review. Pharmazie 70 (2015) 501-506
- [94] Baxter RA: Anti-aging properties of resveratrol – Review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. J Cosmet Dermatol 7 (2008) 2-7
- [95] Farris P, Krutmann J, Li YH et al: Resveratrol – A unique antioxidant offering a multi-mechanistic approach for treating aging skin. J Drugs Dermatol 12 (2013) 1389-1394
- [96] Bastianetto S, Dumont Y, Duranton A et al: Protective action of resveratrol in human skin – Possible involvement of specific receptor binding sites. PLoS One, 2010 Sep 23, 5(9):e12935. doi: 10.1371
- [97] Farris P, Yatskayer M, Chen N et al: Evaluation of efficacy and tolerance of a nighttime topical antioxidant containing resveratrol, baicalin, and vitamin e for treatment of mild to moderately photodamaged skin. J Drugs Dermatol 13 (2014) 1467-1472
- [98] Farris P, Zeichner J, Berson D: Efficacy and tolerability of a skin brightening/anti-aging cosmeceutical containing Retinol 0.5%, Niacinamide, Hexylresorcinol, and Resveratrol. J Drugs Dermatol 15 (2016) 863-868
- [99] 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
- [100] 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
- [101] 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

- [102] Shi J, Yu J, Pohorly JE et al: Polyphenolics in grape seeds – Biochemistry and functionality. *J Med Food* 6 (2003) 291-299
- [103] 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
- [104] 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
- [105] Puglia C, Bonina F: In vivo spectrophotometric evaluation of skin barrier recovery after topical application of soybean phytosterols. *J Cosmet Sci* 59 (2008) 217-224
- [106] Grether-Beck S, Timmer A, Brenden H et al: Photoprotection by cholesterol. *Vortragsabstract. J Invest Dermatol* 119 (2002) 331
- [107] Bayer M, Proksch P, Felsner I et al: Photoprotection against UVA – Effective triterpenoids require a lipid raft stabilizing chemical structure. *Exp Dermatol* 20 (2011) 955-958
- [108] 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) 557-562
- [109] Tran D, Townley JP, Barnes TM et al: An antiaging skin care system containing alpha hydroxy acids and vitamins improves the biomechanical parameters of facial skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 8 (2014) 9-17
- [110] The Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS): The SCCS notes of guidance for testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 9th Revision of 25 April 2016. ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_190.pdf
- [111] Cosmetics Europe: Cosmetic product test guidelines for the assessment of human skin compatibility (1997). www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/guidelines.html
- [112] 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
- [113] Fischer T, Greif C, Wigger-Alberti W et al: Instrumentelle Methoden zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Kosmetika. *Aktuelle Dermatologie* 24 (1998) 243-250
- [114] Frosch PJ, Kligman A: The Duhring chamber – An improved technique for epicutaneous testing of irritant and allergic reactions. *Contact Dermatitis* 5 (1979) 73-81
- [115] 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
- [116] 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

[117] Pittermann WF, Kietzmann M: Bovine udder skin (BUS) – Testing of skin compatibility and skin protection. Altex 23 (2006) 65-71

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

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

[120] Christensen M, Kligman AM: An improved procedure for conducting lactic acid stinging tests on facial skin. J Cosmet Sci 47 (1996) 1-11

[121] Robinson MK, Perkins MA: Evaluation of a quantitative clinical method for assessment of sensory skin irritation. Contact Dermatitis 45 (2001) 205-213

[122] Wilhelm KP, Zhai H, Maibach HI (Hrsg.): Dermatotoxicology, Eighth Edition. Informa Healthcare, London-New York (2012)

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

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

Konsenspapier erarbeitet und vom Vorstand der GD zur Veröffentlichung freigegeben. Sie ersetzt die Fassung vom 1. März 2012.

Federführende Autoren:

- Dr. Tatjana Pavicic, München
- Dr. Joachim Kresken, Viersen
- Prof. Dr. Dr. Ehrhardt Proksch, Kiel
- Apothekerin Petra Liekfeld, Mülheim/Ruhr

Zur Veröffentlichung freigegeben:
13. März 2017

Nächste Aktualisierung geplant:
Spätestens März 2020

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.

11. Verfahren zur Konsensbildung

Die vorliegende Leitlinie wurde von der Fachgruppe Dermokosmetik und anderen Mitgliedern der GD Gesellschaft für Dermopharmazie als