

Vortragsszusammenfassungen

Firmenseminar 3



Betulin - Aktuelle klinische Ergebnisse nach einem Jahrzehnt in der topischen Anwendung

Mit freundlicher Unterstützung der Firma
Birken GmbH, Niefern-Öschelbronn

Firmenseminar 3: Betulin – Aktuelle klinische Ergebnisse nach einem Jahrzehnt in der topischen Anwendung

Betulin – Aktuelle Ergebnisse nach einem Jahrzehnt in der topischen Anwendung

*Dr. Melanie Laszczyk,
Birken GmbH, Niefern-Öschelbronn*

Schon vor Jahrhunderten setzten verschiedene Völker Betuline als pflanzliche Wirkstoffe ein. Sie nutzten den Birkenkork zur Linderung von Hauterkrankungen. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich seit 1995, als Pisha et al. die anti-tumorale Wirkung der Betulinsäure im Maus-Melanom-Modell veröffentlichte, zahlreiche Hinweise auf eine Bedeutung von Betulinen in der Dermatologie. Die Entdeckung, dass ein Birkenkorkextrakt mit der Hauptkomponente Betulin in der Lage ist, Öl zu gelieren sowie Öl und Wasser zu einer stabilen Emulsion zu verbinden, erfolgte erst im Jahr 2000. Damit ist es seit zehn Jahren möglich, das Potenzial der Betuline dermatologisch zu nutzen.

Die Betulin-Emulsion zeichnet sich als neues topisch einsetzbares Emulsionssystem (Betulsion) aus, das auf tensidische Emulgatoren verzichten kann. Erst 2007 gelang es, ein Verständnis für den Mechanismus des Systems zu bekommen. Es ist zum Teil eine feststoffstabilisierte Wasser-in-Öl-Emulsion (Pickering-Emulsion). Die Extrakt-partikel lagern sich um die Wassertröpfchen und verhindern damit ihr Zusammen-fließen. Gleichzeitig trägt das Gelieren der Ölphase durch den Extrakt zur Stabilität der Emulsion bei [Daniels, R.; PZ, 154 Jahrgang, 6; 2190-5, 2009; GD-Tagung 2009 Gryko, M.].

Der topische Einsatz der Betulsion wurde während der vergangenen zehn Jahre in zahlreichen Studien und Anwendungsbeobachtungen untersucht. Auch in der Anwendung bei Allergikern, Psoriatikern und Neurodermitikern erwies sich die Betulsion als hypoallergen und äußerst verträglich.

Klinische Beobachtungen zeigten eine besondere Wirkung bei Intertrigo, bei Verbrennungen und Ekzemen [Schemp, C.M.; Der Merkurstab, Heft 4, 370-6, 2008]. Hier kommt vermutlich der in der Literatur beschriebene anti-entzündliche Effekt der Betuline zum Tragen [Laszczyk, M.N.; Planta Med. 75(15), 1549-60, 2009]. Ein weiterer Punkt ist die einfache Formulierung. Durch den Verzicht auf Hilfsstoffe wie Emulgatoren und Konservierungsstoffe werden der Haut keine weiteren sensibilisierenden oder irritierenden Substanzen zugeführt. Somit eignet sich dieses System vor allem für barrieregeschädigte, empfindliche, trockene, leicht entzündliche Haut. Eine Studie aus dem Jahr 2009, die diesen Hautzustand experimentell darstellte, sprach der Betulsion einen hydrierenden und regenerierenden Effekt bei barrieregeschädigter Haut zu. [Laszczyk, M.N.; Aktuelle Dermatologie 35, 1-5, 2009,; GD Tagung 2009, Gehring, W.]. Ergänzt werden diese Ergebnisse durch eine Studie an Patienten mit chronischem Juckreiz, der mit entzündlicher Haut einherging. Diese Studie, 2009 an der GD-Tagung in Heidelberg von Prof.



Sonja Ständer vorgestellt, belegt einen juckreizlindernden Effekt der Betulsion. Seit 2007 ist die Betulsion als medizinische Hautpflege mit dem Wirkstoff Betulin in Apotheken erhältlich. Neben der Entwicklung der Betulsion für die Hautpflege wird Betulin in anderer Formulierung klinisch geprüft. Erste Studien, die eine 75 %-Abheilung innerhalb von drei Monaten bei über 85 % der Patienten zeigen, wurden 2006 und 2009 veröffentlicht [Huyke, C JDDG 4(2), 132-6, 2006; Huyke, C; JDDG, 7(2), 128-33, 2009].

Zehn Jahre Entwicklung und Forschung im Bereich der Betulin-basierten topischen Formulierungen haben für die Dermatologie interessante Ergebnisse geliefert, die es nun gilt weiter zu verfolgen, um das Potenzial der Substanzen optimal zu nutzen.



Firmenseminar 3: Betulin – Aktuelle klinische Ergebnisse nach einem Jahrzehnt in der topischen Anwendung

Betuline fördern die Differenzierung von Keratinozyten

Prof. Dr. med. Christoph M. Schempp unter Mitarbeit von U. Wölfle, Universitäts-Hautklinik, Freiburg

Die klinische Prüfung einer neuen emulgatorfreien Betulin-basierten Creme zeigte eine gute Wirkung bei Hauterkrankungen mit einer gestörten Barrierefunktion, das heißt einer Schädigung der Epidermis beziehungsweise der Hornschicht. Zu derartigen Hauterkrankungen gehören akute, nässende Ekzeme, Schürfwunden, Verbrennungen und die Intertrigo. Bei diesen Dermatosen führt die Betulin-basierte Creme oft innerhalb weniger Tage zu einer schnellen und vollständigen Regeneration der Oberhaut. Die regenerierende Wirkung der Betulin-basierten Creme wurde bei über hundert Patienten dokumentiert und retrospektiv ausgewertet (Huyke et al. 2008). Bei einer prospektiven randomisierten Studie zeigte sich außerdem eine der Kryotherapie vergleichbare Wirkung der Betulin-basierten Creme bei mild bis mäßig ausgeprägten aktinischen Keratosen (Huyke et al. 2009). Vorläufige Untersuchungen sprechen dafür, dass vor allem aktinische Keratosen mit einer dünnen, geschädigten Barriere gut auf die Betulin-basierte Creme ansprechen.

Wie kann die regenerierende Funktion der Betuline auf die Epidermis erklärt werden?

Bereits vor einigen Jahren wurde gezeigt, dass Betulinsäure die Differenzierung primärer Keratinozyten stimuliert (Galgon et al. 2005). Kürzlich konnten wir zeigen, dass der Betulin-basierte Triterpenextrakt aus der Birkenrinde ebenfalls die Differenzierung von Keratinozyten fördert. Interessanterweise war diese Wirkung assoziiert mit einem vermehrten Einstrom von Calcium in die Zellen. Calcium spielt bei der Differenzierung von Keratinozyten eine wichtige Rolle. Betuline induzieren den Calcium-Influx offenbar über eine verstärkte Expression eines Kationenkanals in der Zellwand der Keratinozyten, den so genannten TRPC6-Kanal. Die differenzierungsfördernde Wirkung von Betulinen wurde nicht nur in der Zellkultur nachgewiesen, sondern konnte auch ex vivo an ‚skin explants‘ und in vivo an Hautbiopsien von behandelten Patienten mit aktinischen Keratosen nachgewiesen werden.

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass Betuline die Regeneration der Epidermis über eine verstärkte Bereitstellung von Calcium für die Keratinozyten fördern.

Literatur:

Huyke C, Reuter J, Maunz H, Müller ML, Schempp CM (2008) Betulin-basierte Creme für die topische Behandlung exsudativer Hauterkrankungen. *Der Merkur* 61: 370-376

Huyke C, Reuter J, Rödiger M, Kersten A, Laszczyk M, Scheffler A, Nashan D, Schempp CM (2009) Treatment of actinic keratoses with a novel betulin-based oleogel. A prospective,



randomized, comparative pilot study. JDDG 7:128-134

Galgon T, Wohlrab W, Dräger B (2005) Betulinic acid induces apoptosis in skin cancer cells and differentiation in normal human keratinocytes. Exp Dermatol 14:736-743

Wölfle U, Laszczyk MN, Kraus M, Leuner K, Kersten A, Simon-Haarhaus B, Scheffler A, Martin SF, Müller WE, Nashan D, Schempp CM (2010) Triterpenes promote keratinocyte differentiation in vitro, ex vivo and in vivo. A role for the transient receptor potential canonical 6. J Invest Dermatol 130:113-23



Firmenseminar 3: Betulin – Aktuelle klinische Ergebnisse nach einem Jahrzehnt in der topischen Anwendung

Regenerative und protektive Effekte von Betulin-Emulsionen bei topischer Anwendung

*Prof. Dr. med. Wolfgang Gehring,
Hautklinik am Städt. Klinikum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe*

Betulin-Emulsionen, auch Betulsionen genannt, sind emulgatorfreie W/O-Emulsionen, die bei trockener empfindlicher Haut mit gestörter epidermaler Barrierefunktion eingesetzt werden können. Aufgrund ihrer emulgatorfreien Formulierung grenzen sie sich grundlegend von emulgatorhaltigen Emulsionen ab, die bei wiederholter Anwendung zu einer Störung der epidermalen Barrierefunktion führen können. In unterschiedlichen Untersuchungen haben wir den Eigeneffekt von Betulsionen bei repetitiver Anwendung, ihre regenerativen und protektiven Auswirkungen untersucht.

Zur Erfassung des Eigeneffektes wurden eine Betulsion Pur und eine Betulsion plus, die zusätzlich 3 % Harnstoff (Urea) und 3 % Bienenwachs (Cera alba) enthält, 7 Tage angewendet. Es ließen sich keinerlei negative Auswirkungen auf die epidermale Barrierefunktion feststellen. Im Vergleich zu unbehandelter Haut war eine Hydratisierung der Hornschicht feststellbar. Im unmittelbaren Anschluss an die 7-tägige Behandlungsphase wurde eine Waschung mit Natriumlaurylsulfat durchgeführt, die an unbehandelter Haut zu einer Austrocknung und zu einer Erhöhung des transepidermalen Wasserverlustes führt. Die Betulsionen haben dem entgegengewirkt, so dass ein protektiver Effekt gegenüber Waschaktivsubstanzen für die untersuchten Betulsionen abgeleitet werden kann. Regenerative Effekte lassen sich an ge-störter epidermaler Barrierefunktion untersuchen. Dazu wurde das Modell des repetitiven Waschttests gewählt. Durch wiederholte Waschung mit Natriumlaurylsulfat kommt es zu einer Schädigung der epidermalen Barrierefunktion, die mit den Gegebenheiten bei atopischer Dermatitis vergleichbar ist und die sich als Verlust von Hornschicht-feuchtigkeit und als Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes messtechnisch erfassen und lässt. Die Verwendung der Betulsionen hat im Vergleich zu unbehandelter Haut beide Para-meter positiv beeinflusst und sowohl eine Rehydratisierung als auch eine Reduktion des transepidermalen Wasserverlustes als Zeichen einer Barriestabilisation erkennen lassen. Darüber hinaus haben die Untersuchungen einen antiinflammatorischen Effekt durch die Betulsionen belegt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Verwendung der Betulsionen als emulga-torfrie System keine barriereschädigenden Auswirkungen zur Folge gehabt hat. Als Nutzeffekt konn-ten protektive und regenerative Auswirkungen belegt werden. Somit empfehlen sich Betulsio-nen bei der Behandlung und Pflege der empfindlichen Haut und sind eine Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten bei der atopischen Dermatitis.



Firmenseminar 3: Betulin - Aktuelle klinische Ergebnisse nach einem Jahrzehnt in der topischen Anwendung

Positive Effekte von Betulin-Emulsionen bei der Behandlung von Laserläsionen

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

„IMLAN-CREME PUR“ hat seine Wirksamkeit in der Wundheilung in verschiedenen Studien gezeigt. In einer intraindividuellen Vergleichsstudie (Genehmigung der Ethikkommission der Universität Greifswald Reg.-Nr. BB 24/09) wurden bei 50 gesunden jungen Probanden auf dem Unterarm drei kleine Läsionen mit dem ablativen CO₂-Laser gesetzt. Diese Läsionen wurden entweder mit „IMPLAN-CREME PUR“ behandelt, oder sie wurden mit einem Standardwundverband (Comfeel®) bedeckt, oder sie erhielten keinerlei Behandlung. Nach 10 Wochen wurde durch externe Experten beurteilt, welche der drei Läsionen im Vergleich zu unbehandelter Haut die beste Behandlung erfahren hatte hinsichtlich Farbe und Textur der Haut unter ästhetischen Aspekten. Die Bewertung erfolgte nach Verblindung der Vorbehandlung durch eine externe Studienzentrale. Im Ergebnis zeigte sich, dass „IMLAN-CREME PUR“ in ca. 57 % der Behandlungsfälle die besten Ergebnisse erzielt hatte. In 23 % sah die Läsion besonders gut aus, die unbehandelt geblieben war. In 20 % der Fälle war das ästhetisch beste Ergebnis mit der Wundfolie erreicht worden. „IMLAN-CREME PUR“ mit dem Wirkstoff Betulin bietet sehr gute Voraussetzungen für die ästhetisch beste Nachbehandlung nach Lasereingriffen.

