

Liposome

Die Kunst der Fettkugeln

Der Stellenwert von liposomalen Lichtschutzmitteln in der Prävention von UV-bedingten Hautschäden wird unter anderem bestimmt durch die Möglichkeit der einmal täglichen Anwendung. Details erklärten Experten in Heidelberg.

Wenn man in der Dermatologie an Liposome denkt, dann ist meistens das Thema Lichtschutz nicht fern. Hintergrund ist das Ziel, entsprechende Wirkstoffe möglichst in den oberen Regionen in der Abfolge der Hautschichten zu platzieren, „man will möglichst alles an der Haut schützen, nicht nur tiefere Schichten“, wie Prof. Dr. med. Hans Christian Korting auf einer Veranstaltung im Rahmen der 13. Dermopharmazietagung in Heidelberg erklärte. Für die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe steht für den Münchner Dermatologen an erster Stelle, bestimmte Wirkstoffe an ganz bestimmten Stellen der Haut zu platzieren und besonders in bestimmten Schichten, „localising effects“, nannte Korting diese Strategie. Liposome sind kugelige Gebilde, die außen eine Lipidschicht aufweisen und im Kern eine Flüssigkeit, sie sind also im Wesentlichen ein wässriges System. Die Größe dieser korpuskulären Systeme liege im mittlerweile viel diskutierten Nanobereich zwischen 100 und 200 Nanometer Durchmesser.

Wie Liposomen mit den Wirkstoffen interagieren, sei bis heute keine triviale Frage, so Korting, es gebe unterschiedliche Theorien. Bei vielen liposomalen Mitteln handle es sich insbesondere um einen Mechanismus der Penetrationsförderung, möglicherweise in „erheblicher Analogie“ zu so genannten Penetrationsförderern wie Azon oder Propylenglykol. Die Stoffe, die zur Zubereitung von Liposomen herangezogen werden, liefern selbst auch schon in amorpher Gestalt einen Beitrag zur Penetrationsförderung, durch die liposomale Strukturierung könnte dieser Wirkmechanismus noch verstärkt werden, erläuterte Korting. Der Regelfall sei, dass die Trägersysteme auf die Haut gelangen und dort intakt sind. Das entspricht einer bestimmten Anforderungen an die galenische Qualität, wenn diese Korpuskeln ausgelobt werden, müssen sie den Wirkstoff über eine hinreichend lange Zeit binden, die Stabilität also gewährleistet sein. „Aber es muss keineswegs so sein, dass diese Elemente intakt in die Tiefe eindringen, es kann sehr sinnvoll sein, dass sie an der Oberfläche verweilen und sich stratifizieren“, betonte Korting. Sie bilden dabei Ebenen aus, die sich zwischen die vorhandenen Ebenen interkalieren. Er unterstrich auch, dass die normalen Liposomen nicht intakt in tiefere Schichten der Haut eindringen können, ein wichtiger Befund im Rahmen der Verträglichkeitsdebatte.

Täglich diskutieren

Im Bereich des Lichtschutzes sei vor inzwischen fast zwanzig Jahren ein liposomales Präparat in Amerika entstanden und in Europa eingeführt worden, das Daylong 16. Korting ging in seinem Vortrag der vom Schweizer Pharmaunternehmen Spirig unterstützten Veranstaltung kurz näher auf den im Namen des Präparats enthaltenen Anspruch ein: „Das ist ein Punkt, der eigentlich bis heute Gegenstand der Debatte ist“, so der Dermatologe, der Name „soll sicherlich suggerieren, dass die einmalige Anwendung eines liposomalen Lichtschutzmittels am Tag ausreichend ist, um über die gesamte Zeit

der relevanten Sonnenexposition Schutz zu bieten“, fasste Korting es zusammen. Damit steht der Claim im Gegensatz zum 2006 von der EU veröffentlichten Papier, das davon ausgeht, dass Lichtschutzmittel nicht einmal aufgetragen für den ganzen Tag nützlich sein können. Die Gesellschaft für Dermopharmazie habe sich entschlossen, dem zu widersprechen, „aber man muss sagen es ist bis heute ein Anspruch, der der näheren Betrachtung bedarf.“

Nicht tief, sondern breit

Bei Daylong 16 handle es sich aus galenischer Sicht um ein Emulsionsgel mit der Hauptkomponente Wasser, mit Ethanol, mit Phospholipiden und einer Reihe anderer Komponenten

der systemischen Absorption und damit im systemischen Risiko die liposomalen und die herkömmlichen Mittel nicht unterscheiden“, erklärte Korting. Die Studie untersuchte auch die Lichtschutzwirkung gegen UV-B und fand bei gleichartiger Konzentration der Filter im Mittel eine wesentlich höhere Lichtschutzwirkung. Es gehe nicht nur um die Frage der Nachhaltigkeit, man könne mit vergleichsweise wenig chemischen Lichtschutzfiltern besonders hohe Schutzwirkung erreichen. Die Frage der Nachhaltigkeit erläuterte Korting anhand einer Studie aus dem Jahr 2005 mit einem Daylong-Präparat für Kinder mit dem Lichtschutzfaktor 20. Selbst bei wiederholter Wasserexposition, ein anerkannter Stressor für Lichtschutzmittel, gab es noch ei-



Quelle: Heidelberg Marketing GmbH

Ein Seminar im Rahmen der 13. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie in Heidelberg behandelte Funktion und Vorteile liposomaler Lichtschutzmittel.

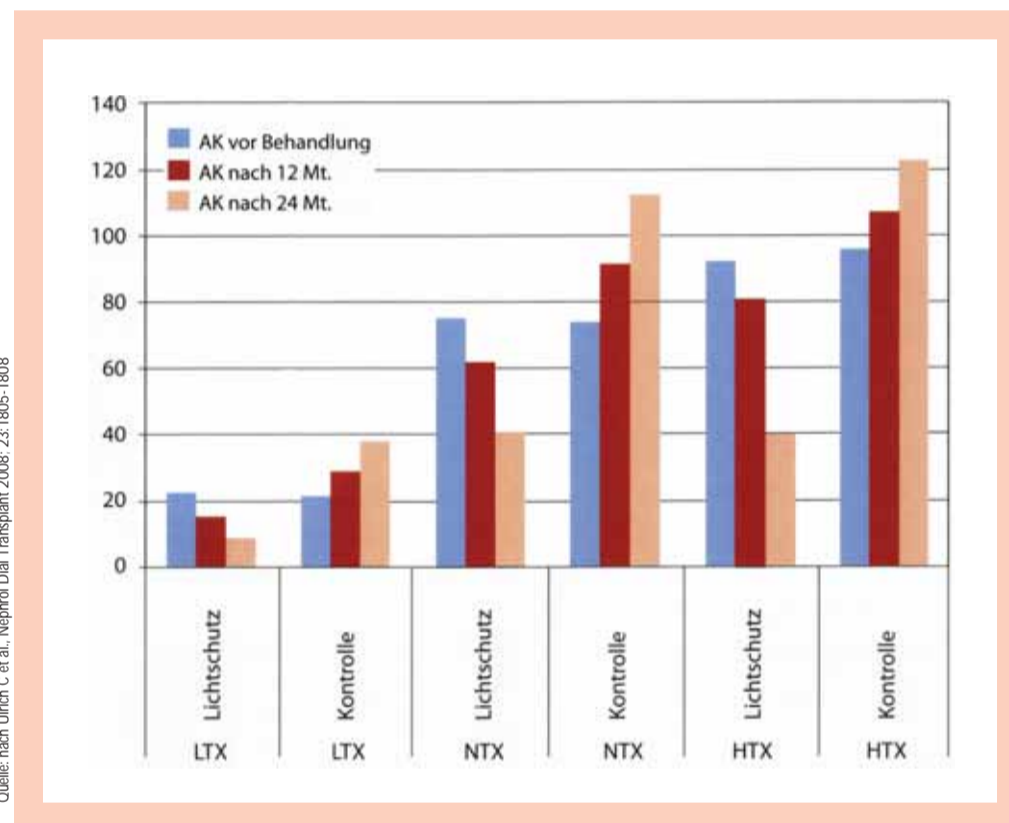
übersichtlichen Zahl von Stoffen erzielen, nicht zuletzt unter Verträglichkeitsgesichtspunkten“, kommentierte Korting. Man müsse sich fragen, ob man wirklich den Faktor 50 brauche, er gestand auch dem mittleren Schutz im Alltag noch eine „zentrale Bedeutung“ zu.

Reduktion von 53 Prozent

Eine von Dr. med. Claas Ulrich, Hautarzt am Hauttumorzentrum der Berliner Charité, geleitete Studie untersuchte verschiedene Hautkrebsarten bei 60 Patienten

mit Organtransplantation, die wegen der langfristigen Immunsuppression zur Vermeidung der Organabstoßung Hochrisiko-Patienten sind. Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wurden alle Patienten zunächst im Umgang mit Sonnenschutzmitteln geschult. Anschließend verwendete die eine Patientengruppe Sonnenschutz nach eigenem Ermessen. Die andere Gruppe wurde mit Daylongactinica von Spirig versorgt. Die Patienten trugen jeweils morgens, bevor sie das Haus verließen, zwei Milligramm pro Quadratmeter auf die sonnenexponierten Hautstellen auf. Am Ende der zweijährigen Studie stieg bei

Patienten, die keinen regelmäßigen Sonnenschutz verwendeten, die Zahl der aktinischen Keratosen um 43 Prozent. Patienten, die den liposomalen Lichtschutz anwendeten, zeigten keinen Anstieg der gezählten Läsionen. Im Ergebnis lag die Reduktion aktinischer Keratosen bei 53 Prozent. Bei Patienten ohne Sonnenschutz entwickelten sich acht neue invasive Plattenepithelkarzinome. Unter der Anwendung von Daylong actinica konnte kein Anstieg der Gesamtzahl dieser Karzinome beobachtet werden. Deutlich besser schnitt Verum-Gruppe auch beim Basalzellkarzinom ab. In diesem Patientenkollektiv erkrankten nur zwei Probanden erneut daran. Bei Patienten ohne Sonnenschutz trat diese Krebsform dagegen neunmal auf. „Es ist unzweifelhaft, dass bei einer Hochrisikopopulation wie Transplantationspatienten eine Wirkung gegeben ist“, zeigte sich Korting anhand der Studiendaten überzeugt. Der helle Hautkrebs sei bei diesen Patienten im Übrigen neben dem Transplantatversagen die wichtigste Todesursache, „es ist nicht irgendein Gesundheitsproblem unter vielen“, betonte er. Korting wies auch darauf hin, dass es aus formaljuristischen Gründen nicht der Auftrag eines Lichtschutzmittels vom Typ des Kosmetikums sei, eine Krankheit



Schutz vor hellem Hautkrebs durch liposomalen Lichtschutz. AK = aktinische Keratosen; LTX = Lungentransplantierte, NTX = Nierentransplantierte; HTX = Herztransplantierte

ten. Konstitutiv für das liposomale System seien Phospholipide und Wasser, erklärte Korting. Aus biopharmazeutischer Sicht hält er die Publikation von Treffl und Gabard für ganz zentral, die das damalige Daylong 16 gegen ein Präparat mit gleichartigen Lichtschutzfiltern in entsprechender Konzentration verglich. Die Konzentration der UV-Filter lag im einstelligen Prozentbereich. Nach Auftragen der beiden Mittel wurde in der Studie die Haut nach und nach durch Stripping von der Oberfläche her kommend entfernt und geschaut, bis in welche Tiefe insbesondere des Stratum corneum man die chemischen UV-Filter nachweisen kann. Keineswegs sind, wie zum damaligen Zeitpunkt von manchem vermutet, durch die liposomale Verkapselung der Lichtschutzfilter diese besonders tief in die Haut eingedrungen oder gar durch die Haut durchgedrungen. Es gehe vielmehr primär um eine Anreicherung in den oberflächlichen Schichten, man konnte wesentlich mehr solche Lichtschutzfilter finden bei Anwendung des liposomalen Präparats verglichen mit dem konventionellen. In den tieferen Schichten ab Schicht sechs gleicht sich das im Wesentlichen wieder an. „Es ist auf jeden Fall klar seit dieser Publikation, dass sich in

ne relevante Schutzwirkung nach vier und sogar nach acht Stunden, referierte Korting. „Es ist ein gewisser Rückgang in der Lichtschutzwirkung gegeben, doch der hält sich sehr in Grenzen“, urteilte er.

Zum Schluss seines Vortrags ging Korting noch auf die Praxis der Lichtschutzmittelverwendung ein, und die ziele allen Erkenntnissen zur Hautkrebsprävention zum Trotz noch immer eher auf die Vermeidung eines Sonnenbrands. „Weitgehend diskreditiert“ sind nach seiner Wahrnehmung in der Öffentlichkeit und auch der Fachwelt Präparate mit einem geringen Lichtschutzfaktor, man wolle einen Schutzbereich mittlerer oder hoher Größe. Daylong 16, das wegen der neuen rechtlichen Vorgaben nun Daylong 15 heißt, sei ein Präparat für den mittleren Bereich gewesen. Durch eine Weiterentwicklung der Formulierung könne ein liposomales Präparat, auch um den Erwartungen der Verbraucher gerecht zu werden, auch einen hohen Sonnenschutz im Bereich um die 50 bieten. Er stellte die verwendeten Wirkstoffe in Daylong 15 und 50 nebeneinander, insgesamt weise letzteres wesentlich mehr unterschiedliche Komponenten auf. „Ich persönlich bin Anhänger eines ökonomischen Prinzips, also die Ziele möglichst mit einer geringen,

oder gar Krebs zu verhüten. „Sehr positiv“ fand er vor diesem Hintergrund, dass das Medizinprodukte-Recht hier einen Ausweg bietet. Es ermöglicht, ein Präparat, das eine physikalische Wirkung hat, in den Verkehr zu bringen mit dem Ziel der Krankheitsvermeidung. Eine solche physikalische Wirkung sei bei Lichtschutzmitteln auf liposomaler Basis gegeben.

Früh von Schutz sprechen

Auf dem Firmenseminar im Rahmen der GD-Tagung erläuterte Prof. Dr. med. Thomas Diepgen das Spektrum der biologischen Wirkung von Sonnenstrahlen. Akut reiche es von einer Immunmodulation über die vermehrte Melanin-Bildung bis hin zum Zelltod bei akutem Sonnenbrand. Chronische UV-Belastung könne zu benignen Veränderungen wie Lentiginen, Erythromelanosis interfollikularis colli, Teleangiectasien oder seniler Elastose führen. Daneben nannte der Dermatologe und Ärztlicher Direktor der Abteilung Klinischer Sozialmedizin des Uniklinikums Heidelberg die malignen Veränderungen in Form der verschiedenen Hauttumore. Diese Zusammenhänge seien heute wissenschaftlich unbestritten, UV-Strahlung ist kanzerogen, man müsse davor schützen. Auch wisse man, dass Sonnenschutzmittel vor UV-Strahlen schützen. Verträglichkeit und Nebenwirkungen seien insgesamt als „äußerst positiv“ zu sehen, ganz selten könne es allergische Reaktionen geben, aber da sei bekannt, welche Lichtschutzfilter die Ursache sind. Zur Frage der evidenzbasierten Prävention von UV-bedingten Hautschäden im Privatbereich und im Beruf sagte Diepgen, „man sollte vermeiden, dass man in einen evidenzbasierten Stillstand kommt.“ Er warnte davor abzuwarten, bis es randomisierte, klinisch kontrollierte Studien zu der Frage gibt. Vielmehr solle man „evidence based reasoning“ anwenden, also nach vernünftigen Überlegungen zu fragen, die eine Public Health-Aktion plausibel machen. „Wenn wir so etwas haben wie Sonnenschutzmittel, dann denke ich sollte man die einsetzen“, plädierte Diepgen, daneben sprach er sich für möglichst frühe Programme der Gesundheitserziehung aus.

Auswahl treffen

Bei der Auswahl eines geeigneten Lichtschutzmittels vertrauen viele Menschen auf den fachkundigen Rat nicht nur des Hautarztes, sondern auch der Apotheker, so Dr. rer. nat. Joachim Kresken von der Irmgardis-Apotheke im niederrheinischen Viersen. Als wesentliche Kriterien für die Auswahl von Lichtschutzmitteln nannte er die zu erwartende Intensität der UV-Strahlung, die individuelle Lichtempfindlichkeit, den aktuellen Hautzustand und das Alter des Anwenders sowie etwaige Unverträglichkeiten auf bestimmte Formulierungen oder Inhaltsstoffe. Kresken wies bei der Ulrich-Studie auch darauf hin, dass man eine „außergewöhnlich hohe Anwendungsbereitschaft“ festgestellt habe, von den 7 anvisierten Anwendungen pro Woche wurde das Mittel im Schnitt 5,6 angewendet. ms ♦