

Phytotherapie bei entzündlichen Hauterkrankungen

Phytotherapy for Inflammatory Skin Diseases

Autoren

J. Hoffmann, U. Wölfle, C. Schempp

Institut

Klinik für Dermatologie und Venerologie,
Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0881-6976> |

Akt Dermatol 2019; 45: 325–331

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dipl. Biol. Christoph M. Schempp,
Forschungszentrum skinitial®, Klinik für Dermatologie und
Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg, Hauptstr. 7,
79104 Freiburg
christoph.schempp@uniklinik-freiburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren wurden einige neue pflanzliche Arzneimittel, Medizinprodukte und Hautpflegemittel für die topische Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen ent-

wickelt. Besonders gut belegt ist die Wirksamkeit von Inhaltsstoffen aus dem Süßholz bei der atopischen Dermatitis und von Indigoextrakten bei der Psoriasis. Ein neuer vielversprechender Therapieansatz zur äußerlichen Behandlung einer geschädigten Hautbarriere sind Bitterstoffe, die an Bitterstoffrezeptoren der Haut binden und die Keratin- und Lipidsynthese der Keratinozyten anregen. Weitere pflanzliche Wirkstoffe für die Behandlung von Rosazea und Akne vulgaris werden ebenfalls besprochen.

ABSTRACT

During the last years several new herbal drugs, medical products and cosmetics were developed for the treatment of inflammatory skin diseases. The best studied botanicals are licorice extract for atopic dermatitis and indigo extract for psoriasis. Bitter agents are new promising active ingredients for the topical treatment of skin conditions with an impaired skin barrier. Bitter agents bind to epidermal bitter taste receptors that stimulate the formation of keratins and lipids in keratinocytes. Botanical treatments for the treatment of rosacea and acne vulgaris are also discussed.

Einleitung

Zahlreiche in der Dermatologie verwendete Wirkstoffe stammen ursprünglich aus Pflanzen, z.B. das 8-Methoxypsoralen (aus der Knorpelmöhre), die Salicylsäure (aus der Weidenrinde) oder die Gerbstoffe (aus Eichenrinde, Schwarztee oder Hamamelisrinde).

Viele traditionell verwendete Arzneipflanzen wurden zwischen 1976 und 1993 von der ehemaligen Kommission E am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Form von über 300 Monografien kritisch aufgearbeitet. Zirka 30% der untersuchten Pflanzen wurden negativ bewertet. Von den positiven Monografien entfielen 25 auf dermatologisch relevante Pflanzen wie Kamille, Hamamelis und Ringelblume. Von den positiven Monografien erreichten jedoch die meisten nur ein niedriges Evidenzlevel, da nur wenige gute Studien zu diesen Arzneipflanzen durchgeführt wurden [1 2].

Das therapeutische Potenzial vieler bewährter Heilpflanzen wurde in den letzten Jahren zunehmend wissenschaftlich erforscht, es wurden sogar einige neue Arzneimittel mit pflanzlichen Wirkstoffen zugelassen. Dieser Beitrag geht vorwiegend auf neuere klinische Studien mit dermatologischen pflanzlichen

Kosmetika und Arzneimitteln für entzündliche Dermatosen ein. Hierbei erfolgt die Gliederung nach dermatologischen Indikationen sowie nach Pflanzen mit den besten Studienergebnissen. Es werden Johanniskraut, Süßholz, Blutwurz, Enzian, Nachtkerze, Silberweide, Ararobabaum, Knorpelmöhre, Mahonie, Indigo, Kurkuma, Weihrauch, Grüntee, Quassiaholzbaum, Teebaum und Hopfen besprochen. Im Text werden auch Handelspräparate genannt, um möglichst praxisrelevante Informationen zu vermitteln. Die Autoren waren hierbei um eine größtmögliche Objektivität bemüht.

Atopische Dermatitis (Neurodermitis)

Wegen der großen Nachfrage nach Phytotherapeutika bei der atopischen Dermatitis (AD) ist bei dieser Indikation die Zahl experimenteller und klinischer Studien am höchsten. Ein umfassender, evidenzbasierter Review zur Phytotherapie bei AD erschien im Jahr 2016 [3]. Einige dieser Studien werden hier besprochen.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Seit Jahrhunderten wird Johanniskraut zur äußerlichen Behandlung von Wunden und Verbrennungen hauptsächlich in Form des Johanniskrautöls eingesetzt [4].

Der lipophile Hauptwirkstoff des Johanniskrauts, das Phloroglucin-Derivat Hyperforin, besitzt antibakterielle, antiinflammatorische und differenzierungsfördernde Eigenschaften, die in einem Review von 2014 ausführlich beschrieben werden [5]. In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie im Halbseitenvergleich wurde z. B. die Wirkung einer Creme mit einem hyperforinreichen Johanniskraut-Extrakt (1,5%) an 21 Patienten mit subakuter atopischer Dermatitis untersucht. Das Verum mit Johanniskraut war dem Vehikel signifikant überlegen [6]. Auf Basis dieser Untersuchungen wurde vor mehreren Jahren ein medizinisches Pflegeprodukt auf den Markt gebracht (Bedan®). In einer weiteren Studie mit 117 Probanden mit atopischer Diathese zeigte sich nach einer 4-wöchigen Anwendung einer Johanniskrautcreme und -lotion eine gute Verträglichkeit und statistisch signifikante Verbesserung bez. des Hydratationseffektes, des transepidermalen Wasserverlustes und der Schuppung der Haut [7].

Süßholz (*Glycyrrhiza glabra*)

Die entzündungshemmende Wirkung von Süßholz (*Glycyrrhiza glabra* and *G. uralensis*) ist gut untersucht und in einer aktuellen Übersicht zusammengefasst [8]. Von den vielen Inhaltsstoffen des Süßholzes sind die Triterpene Glycyrrhizin und Glycyrrhetinsäure am besten an Hautzellen untersucht [8–11]. Aber auch andere Inhaltsstoffe wie das Flavonoid Isoliquiritigenin [12] und das Chalcon Licochalcone A wirken entzündungshemmend [13–15]. Eine Creme mit Glycyrrhetinsäure, Weinlaub-Extrakt, Telmestein und Allantoin wurde in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 281 Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis geprüft. Nach einem Behandlungszeitraum von 5 Wochen zeigte sich eine hochsignifikante Überlegenheit der Kombination (Besserung des Schweregrades um 80%) gegenüber dem Vehikel (Besserung um 10%) [16]. Das Prüfpräparat wird derzeit als Medizinprodukt zur kortisonfreien Behandlung der atopischen Dermatitis in Deutschland vertrieben (Atopiclair®). Eine Creme mit Licochalcone A als entzündungshemmendem Zusatz zeigte sich in einer kontrollierten Studie bei 26 Erwachsenen mit AD als wirksam und im Halbseitenvergleich dem Vehikel signifikant überlegen [17]. Das Produkt ist als medizinisches Pflegeprodukt im Handel (AtopiControl®).

Ein Körperbalsam mit Glycyrrhizin zeigte in einem placebo-kontrollierten UV-Erythemtest mit 42 Probanden eine signifikante Reduktion der UVB-induzierten Entzündung der Haut. Die entzündungshemmende Wirkung entsprach der Wirkung von 1% Hydrokortisonacetat (VELAN® Ruhige Haut Körper-Balsam). VELAN Ruhige Haut Körper-Balsam führte in einer nicht kontrollierten klinischen Studie mit 10 Probanden bereits nach einwöchiger Anwendung zu einer signifikanten Reduktion des Atopie-Scores im Testareal und wurde sehr gut vertragen [18].

Gerbstoffe aus der Blutwurz (*Potentilla officinalis*)

Gerbstoffe aus Schwarztee (*Camellia sinensis*), Zaubernuss (*Hamamelis virginiana*) und Eichenrinde (*Quercus cortex*) werden schon lange wegen ihrer adstringierenden und entzündungshemmenden Eigenschaften verwendet. Sie werden in Form kalter oder fett-feuchter Umschläge zur Linderung akut nässender Ekzeme eingesetzt. Neuerdings wurde eine Creme mit Gerbstoffen aus dem Rhizom der Blutwurz (*Potentilla officinalis*) untersucht. Eine antientzündliche Wirkung der Blutwurz, die mit der Wirkung von Hydrokortison vergleichbar ist, konnte in vitro und in vivo gezeigt werden. In einem okklusiven Patchtest zeigte sich, dass der PE-Extrakt, ähnlich wie Hydrokortison, zu einer Vasokonstriktion an der Haut führt [19]. Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 40 Probanden wurde im UV-Erythem-Test eine antiinflammatorische Wirkung nachgewiesen, die der von 1% Hydrokortisonacetat entsprach. In einer nicht kontrollierten Anwendungsstudie bei 24 Atopikern mit leichter Neurodermitis führte die Creme nach 1 und 2 Wochen zu einer raschen und signifikanten Verbesserung des Atopie-Scores im Testareal [20] (Dr. Hauschka® Potentilla akut Creme).

Bitterstoffe

Als verdauungsanregende und tonisierende Heilmittel spielen Bitterstoffe aus verschiedenen Pflanzen seit Begründung der Ayurvedischen Medizin vor 5000 Jahren bis in die heutige Zeit in der traditionellen Phytotherapie eine wichtige Rolle [21]. Erst in den letzten Jahren wurde die molekulare Struktur der Bitterstoffrezeptoren entschlüsselt. Vor kurzem wurden diese auch in der Haut nachgewiesen. Bitterstoffe wie Salicin aus der Weidenrinde und Amarogentin aus dem gelben Enzian binden an Bitterstoffrezeptoren der Haut. Es kommt in den Keratinozyten zu einem Einstrom von Kalzium und zur Bildung von Proteinen, die an der Ausbildung der Hautbarriere beteiligt sind, u. a. Filaggrin [22]. Bitterstoffe regen auch die Synthese von Lipiden in der Haut an. In einem doppelblinden, placebokontrollierten Halbseitenvergleich mit 33 Probanden zeigte ein Extrakt aus dem gelben Enzian eine signifikante Steigerung der Lipidsynthese im Stratum corneum [23]. Interessanterweise entsprechen die Lokalisationen, an denen die Lipide ausschließlich von epidermalen Zellen gebildet werden, den Prädispositionsstellen der Neurodermitis (Armebeugen, Kniekehlen). Somit sind hier Externa mit Bitterstoffen besonders wirksam [24]. Über die Proteinbildung und die Lipidsynthese regen Bitterstoffe den Stoffwechsel der Haut an und fördern die Regeneration der Hautbarriere. Dies stellt ein neues Wirkprinzip dar und wird bereits in der Dermokosmetik für die Basispflege von Patienten mit trockener oder zu Neurodermitis neigender Haut genutzt (VELAN® Ruhige Haut Körper-Balsam und Gesichts-Creme).

Nachtkerze (*Oenothera biennis*)

Das fette Öl aus den Samen der Nachtkerze besitzt aufgrund des hohen Anteils an γ -Linolensäure eine günstige Wirkung auf die Haut des Atopikers. Es kann sowohl in Form von Salben als auch innerlich angewendet werden. Insgesamt ist die Anzahl guter Studien zur Anwendung von Nachtkerzensamenöl bei

der atopischen Dermatitis recht gering. Eine neuere Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass ein zwar positiver, aber nur moderater Einfluss von Nachtkerzenöl auf Juckreiz, Schuppung und Krustenbildung besteht [25].

Psoriasis vulgaris

Pflanzliche Wirkstoffe spielen auch bei der Behandlung der Psoriasis eine Rolle. Vor kurzem erschienen 2 ausführliche, systematische Reviews, die die Studien zu diesem Thema analysieren und bewerten [26, 27].

Silberweide (*Salix alba*)

Durch ihre exfoliativen Eigenschaften auf hyperkeratotische Psoriasisplaques sind salicylsäurehaltige Salben seit langer Zeit ein unentbehrlicher Bestandteil der Basistherapie der Psoriasis. Salicylsäure wurde ursprünglich aus der Rinde der Silberweide gewonnen, wird heute allerdings synthetisch hergestellt. Salicylsäure ist die am stärksten keratolytisch wirksame therapeutisch verwendete Substanz [28].

Ararobabaum (*Vataireopsis araroba*)

Eine der bis heute wirksamsten topischen Psoriasis-Therapien ist das Cignolin (Anthralin, Dithranol), das heutzutage ebenfalls synthetisch hergestellt wird. Ursprünglich wurde es aus dem Chrysoarobin gewonnen, einem Bestandteil der Rinde des Araroba- oder Goabaums *Vataireopsis araroba*, der im Regenwald des Amazonas wächst. Cignolin hemmt die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und das Wachstum von Keratinozyten. In einer randomisierten, multizentrischen Studie mit 106 Psoriasispatienten erwies sich Cignolin gegenüber Calcipotriol als signifikant überlegen (Psoradexan Creme mit 1 % Dithranol und Psoradexan mite Creme mit 0,5 % Dithranol) [29].

Knorpelmöhre (*Ammi majus*)

Die ursprünglich aus der Knorpelmöhre isolierten Psoralene hemmen die Keratinozytenproliferation und die kutane Entzündung in Kombination mit UVA-Bestrahlung (PUVA). Zahlreiche klinische Studien wiesen die antipsoriatische Wirksamkeit von PUVA bei innerlicher Anwendung [30], aber auch in Form von Bädern [31] oder Cremes [32] nach.

Mahonie (*Mahonia aquifolium*)

Die Berberitzenart *Mahonia aquifolium* stammt ursprünglich aus Nordamerika und wurde bereits von den Indianern zur Behandlung der Psoriasis verwendet. In einer randomisierten, vehikelkontrollierten Doppelblindstudie mit 200 Psoriasispatienten konnte gezeigt werden, dass eine 10%ige Mahonia-Creme eine Wirkung mit signifikanter Reduktion des PASI (Psoriasis Area and Severity Index) hat und gut verträglich ist [33]. In Deutschland ist seit langem ein frei verkäufliches Arzneimittel mit 10% Mahoniaextrakt auf dem Markt (Rubisan®).

Indigo (*Baphicacanthus cusia*)

In der traditionellen chinesischen Medizin ist Indigo naturalis ein verbreitetes Heilmittel. Es handelt sich um ein blaues Pulver, das durch Zerkleinerung, Fermentation und Beimischung

von Kalk aus der Pflanze *Baphicacanthus cusia* hergestellt wird. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden 42 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von 12 Wochen mit einer indigohaltigen Salbe behandelt. Unter Anwendung der Indigo-Salbe kam es zu einer Verbesserung der Symptomatik bei 81 % der Patienten, wogegen das Placebo lediglich eine Verbesserung bei 26 % der Patienten erzielte. Als Nebenwirkung trat bei 4 Patienten Juckreiz auf [34]. In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zeigten Patienten mit moderater Psoriasis nach Anwendung einer indigohaltigen Salbe eine signifikante Abnahme des PASI im Vergleich zu Placebo (56,3 % mit PASI 75 in der Verumgruppe versus 0 % mit PASI 75 in der Placebogruppe). Im Rahmen dieser Studie wurden vor Beginn der Studie und nach 8 Wochen Hautbiopsien aus läsionaler und nicht läsionaler Haut entnommen und die Genexpression untersucht. Die Hautproben wiesen die bei Psoriasis bekannte Hochregulation des IL-17-Reaktionsweges auf. Mit Indigo behandelte Hautareale zeigten eine Normalisierung der Hautläsionen und eine Herunterregulierung von IL-17 [35]. Unverarbeitetes *Indigo naturalis* verursacht aufgrund seiner blauen Farbe bei lokaler Anwendung Fleckenbildung auf der Haut und Kleidung, sodass die Compliance bez. einer Langzeittherapie reduziert wird. 2008 gelang es erstmals, die blaue Farbe durch eine Extraktion zu entfernen; die resultierende, patentierte Formulierung „Lindioil“, bestehend aus Indirubin und Indigo, wurde in mehreren klinischen Studien auf seine Wirkung bei Psoriasis untersucht. In einer kürzlich publizierten, randomisierten, doppelblinden Studie mit 100 Patienten mit Psoriasis vulgaris konnte die dosisabhängige Wirksamkeit von Lindioil® nach einer 2-mal täglichen Anwendung von 8 Wochen gezeigt werden. Die beste Wirksamkeit zeigte sich in der Gruppe mit der höchsten Konzentration der Lindioil-Salbe mit 200 µg/g, hier zeigte sich eine Reduktion des PASI von 69,2%. Auch bei einer Konzentration von 50 µg/g zeigte sich stets eine Reduktion des PASI von 50,3%. Als Nebenwirkungen traten Nasopharyngitis und obere Atemwegsinfekte auf, als kutane Nebenwirkungen bei wenigen Patienten Erytheme. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Die hier zitierten Studien wurden mit asiatischen Probanden durchgeführt [36]. Ob die Wirkung von Indigo naturalis bei Kaukasiern mit Psoriasis vergleichbar ist, kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilt werden. In Deutschland ist derzeit kein Produkt mit Indigo verfügbar.

Kurkuma (*Curcuma longa*)

Kurkuma wird seit langem in der Traditionellen Chinesischen Medizin und in der Aryuvedischen Medizin angewendet. In vitro zeigte Kurkuma antiinflammatorische, antimikrobielle und antioxidative Eigenschaften [37].

Zudem wurden in den letzten Jahren mehrere Studien publiziert, die das Potenzial von Kurkuma in der Therapie der Psoriasis vulgaris hervorheben. Hier scheinen verschiedene Mechanismen, wie die Inhibition der Phosphorylase-Kinase [38, 39], das Herunterregulieren von proinflammatorischen Zytokinen (wie bspw. von IL-17 und von TNF-α) sowie die Stärkung der Barrierefunktion der Haut durch das Hochregulieren von Involucrin und Filaggrin in vitro eine Rolle zu spielen [40]. Es werden



► **Abb. 1** Weihrauchbaum (*Boswellia serrata*). (Quelle: Gisela Denneberg)

jedoch weitere, placebokontrollierte, klinische Studien benötigt, bevor eine Empfehlung zur Anwendung topischer und oraler Kurkuma-Präparate in der Psoriasis ausgesprochen werden kann [41].

Weihrauch (*Boswellia serrata*)

Weihrauchzubereitungen wurden traditionell in der griechisch-römischen Antike von Hippokrates, Celsus, Galen und Dioskurides bei Hauterkrankungen als Salbenzubereitungen bei Brandwunden und Frostbeulen, Schuppenflechte oder Warzen, als Pulver zum Reinigen und Desinfizieren von Wunden und zur Blutstillung empfohlen [42] (► **Abb. 1**).

In einer multizentrischen, offenen Phase-III-Studie wurden 200 Probanden mit milder bis moderater Psoriasis über 12 Wochen mit einer Weihrauch-haltigen Creme mit 5% 3-O-Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure (AKBBA) behandelt. Es wurden klinisch Änderungen des PASI und labordiagnostisch die Reduktion von Biomarkerkonzentrationen vor Beginn und nach 12 Wochen Lokaltherapie gemessen. Die Biomarker, die gewählt wurden, spielen bei chronischen Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle: Leukotrien B 4 (LTB4), Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF- α), Vascular endothelial Growth factor (VEGF) und Prostaglandin E2 (PGE2).

Bereits bei der ersten Studienvsiste nach 3 Wochen zeigte sich eine signifikante Reduktion des PASI im Vergleich zur Baseline, die bei allen weiteren Visiten und auch bei der Abschlussvisite nach 12 Wochen weiterhin signifikant war. Auch alle o. g. Biomarker zeigten eine signifikante Reduktion im Serum nach 12 Wochen. Nebenwirkungen traten bei 13 Patienten auf, hierbei handelte es sich hauptsächlich um moderate kontaktallergische Reaktionen der Haut [43].

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Keratinocyten von Psoriasispatienten zeigen eine verstärkte Zellproliferation, eine gestörte Differenzierung, Entzündungsreaktionen sowie eine reduzierte Expression von Kationenkanälen wie z. B. TRPC6. Neben der entzündungshemmenden Wir-

kung konnte gezeigt werden, dass Hyperforin in Keratinocyten den Einstrom von Kalzium fördert [44]. Eine erhöhte Kalziumkonzentration durch Hyperforin kann diese Kanäle aktivieren, die Proliferation der Keratinocyten hemmen und eine geordnete Differenzierung fördern [45]. In einer vehikelkontrollierten, einfach verblindeten Pilotstudie an 10 Patienten mit Plaque-Typ-Psoriasis führte eine topische Behandlung mit Johanniskrautextrakt (5%) nach 4-wöchiger Anwendung zu einer signifikanten Reduktion aller Parameter des PASI einschließlich Erythem, Plaquegröße und Dicke der Haut [46]. Eine kürzlich veröffentlichte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit intraindividuellem Vergleich an 20 Psoriasispatienten mit milder bis moderater Plaque-Psoriasis zeigte ebenfalls eine Reduktion des PASI nach 4-wöchiger Behandlung mit einer Johanniskrautcreme (mit 5% Johanniskrautextrakt). Außerdem führte die Behandlung zu einer Reduktion des TNF- α Levels im Psoriasisgewebe [47].

Rosazea

Die Rosazea ist eine entzündliche Erkrankung. Die einzelnen Subtypen präsentieren erythematöse, papulo-pustulöse und teleangiektatische Hautveränderungen. 2015 erschien ein ausführlicher, systematischer Review zur Datenlage der Wirksamkeit von Phytotherapeutika bei Rosazea [48].

Grünte (Camellia sinensis, unfermentiert)

Grünteextrakt enthält große Mengen oligomerer Proanthocyanidine wie Epigallocatechingallat (EGCG). Dies ist ein potentes Antioxidanz mit photoprotektiven Eigenschaften. Es konnte gezeigt werden, dass eine EGCG-haltige Creme den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF und den Hypoxie-induzierten Faktor (HIF-1 α) hemmt, 2 Verbindungen, die die Angiogenese stimulieren. Die Autoren vermuten, dass die EGCG-haltige Creme den Verlauf der Rosazea verzögern oder gar aufhalten kann. In einer Studie, die über 6 Wochen mit 4 Probanden durchgeführt wurde, konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in dem klinischen Erythem im Vergleich zu Placebo objektiviert werden und auch in Biopsien keine Reduktion der Vaskularisierung gezeigt werden [49]. Ggf. ist dies jedoch auf die geringe Fallzahl zurückzuführen, es müsste eine größere Probandenzahl untersucht werden, um weitere Schlüsse ziehen zu können. Zudem könnte die Dauer der Applikation zu kurz gewesen sein.

Da Sonnenexposition einen der Triggerfaktoren der Rosazea darstellt, könnten Grünteextrakt-haltige Externa auch über ihren photoprotektiven Effekt präventiv eine Rolle in der Therapie spielen.

Süßholzwurzel (*Glycyrrhiza inflata*)

In einer Studie mit 62 Probanden zeigte Licochalcon A (LicA), ein Flavonoid aus der Wurzel des Süßholzes, in verschiedenen Grundlagen (Reinigungsprodukt, Tages- und Nachtcreme, jeweils mindestens 1-mal täglich appliziert) eine signifikante Reduktion des Gesichtserythems nach 8-wöchiger Anwendung. Die Produkte wurden zudem an 25 Probanden zusammen mit dem Antibiotikum Metronidazol angewendet, hier zeigte sich

eine gute Verträglichkeit [50]. Auch die Kombination von LicA mit Trans-4-t-Butylcyclohexanol, einem Inhibitor des Kationenkanals TRPV1, wurde untersucht. Der TRPV1-Kanal ist in der Haut z. B. an der Vermittlung von Schmerz, Juckreiz und Wärme beteiligt. In einer offenen, nicht placebokontrollierten, internationalen, multizentrischen Studie mit 1221 Probanden mit sensibler und zu Rosazea neigender Haut zeigte sich nach 4 Wochen mit 2-mal täglicher Applikation eine Besserung der untersuchten Symptome (z. B. Rötung und Erythem) [50]. Das Testprodukt wurde auch gut vertragen (Eucerin® AntiRÖTUNGEN Beruhigende Pflege).

Quassiaholzbaum (*Quassia amara*)

Von den in dem Review von Fisk et al. [48] aufgeführten Phytotherapeutika war ein 4%iger *Quassia amara*-Extrakt der einzige, der eine Reduktion der Teleangiectasien zeigen konnte. Es wurden 30 Probanden mit Stadium-I–IV-Rosazea über eine Dauer von 6 Wochen 2-mal täglich mit einem *Quassia amara*-Extrakt-haltigen Gel behandelt. Die untersuchten Parameter Flush, Erythem, Teleangiectasien, Papeln und Pusteln waren alle bei der Abschlussvisite signifikant verringert. 37% der Probanden erreichten eine fast vollständige bis vollständige Remission, wobei ein besserer Therapieerfolg bei Probanden mit ausgeprägter Rosazea erzielt wurden. Es wurden keine Nebenwirkungen wie Pruritus, Ödem oder ein brennendes Gefühl beobachtet, welche bei konventionellen Lokaltherapien auftreten können. Der Grad der erreichten Symptomkontrolle war vergleichbar mit publizierten Daten von konventionellen Lokaltherapien mit Metronidazol-Creme und Azelainsäure [52]. In der Studie gab es jedoch keine Kontrollgruppe.

Blutwurz (*Potentilla officinalis*)

In einer Patchtestreihe zeigte ein Blutwurzextrakt mit dem Ellagitannin Agrimoniin ähnlich wie Hydrokortison einen sog. Blanching-Effekt, worunter man das Abblassen der Haut versteht [19]. Der exakte Mechanismus dieses Effektes ist zwar nicht vollständig aufgeklärt, doch es ist bekannt, dass dafür die glatten Muskelzellen der Haut verantwortlich sind, die sich kontrahieren und dadurch den Blutfluss im Testareal reduzieren [53]. Blutwurzextrakt vermittelt die vasokonstriktorische Wirkung zumindest teilweise über die Neutralisierung von vasodilatatorisch wirkenden Stickoxiden und die Hemmung der endothelialen NO-Synthase (eNOS), die konstitutiv aktiv ist. Aufgrund dieser gefäßtonisierenden Wirkung mit eNOS-inhibitorischen Eigenschaften könnte der Blutwurzextrakt auch zur Behandlung der Rosazea erythematosus eingesetzt werden, weil bei der Rosazea die Rötung der Gesichtshaut zumindest teilweise durch NO vermittelt wird. Die NO-Synthese wird, z. B. durch die Aktivierung der induzierbaren NOS (iNOS) nach einer Infektion mit Haarbalgmilben, angeregt. Dieser Ansatz wurde von Sauer mann bereits mit dem topischen NO-Inhibitor L-NAME (N^G-nitro-L-Arginin-Methylester) verfolgt, indem eine Creme mit 1% L-NAME 2-mal täglich für 3 Wochen bei Rosazea-Patienten angewendet wurde. Am Ende der Studie konnte eine Reduktion des Erythems gezeigt werden [54]. Eine klinische Studie, ob Blutwurzextrakt tatsächlich die Rötung bei der Rosazea reduziert, steht allerdings noch aus.

Akne vulgaris

Die Akne vulgaris ist charakterisiert durch hyperaktive Talgdrüsen, epidermale Hyperproliferation und perifollikuläre Entzündung. Zu den Pathogenen, die mit Akne assoziiert sind, zählen z. B. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) und *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).

Teebaum (*Melaleuca alternifolia*)

In einer einfach verblindeten randomisierten Studie wurde 5% Teebaumöl im Vergleich zu 5% Benzoylperoxid bei 124 Aknepatienten in topischer Applikation geprüft. Nach 3 Monaten Behandlung waren die Symptome mit beiden Zubereitungen deutlich gebessert, ohne dass zwischen beiden Therapien ein Unterschied nachweisbar war [55]. Eine vehikelkontrollierte, randomisierte, über 45 Tage durchgeführte Doppelblindstudie mit 60 Aknepatienten konnte die Wirksamkeit eines Gels mit 5% Teebaumöl bestätigen [56].

Grüntee (*Camellia sinensis*)

Die Wirksamkeit einer Lotion mit 2% Grüntee-Extrakt konnte in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie mit 20 Aknepatienten gezeigt werden, die diese Präparation 2-mal täglich über einen Zeitraum von 6 Wochen anwendeten [57].

Hopfen (*Humulus lupulus*)

Extrakt aus Hopfen (► **Abb. 2**) wirkt antioxidativ und antientzündlich. Im Mikrodilutionstest hemmt Hopfenextrakt außerdem das Wachstum von *P. acnes* und *S. aureus* bereits in Konzentrationen von jeweils 3,1 und 9,4 µg/ml. Ein Gel mit 0,3% Hopfenextrakt zeigte im Agardiffusionstest einen antibakteriellen Effekt gegen *P. acnes* und *S. aureus* mit einem Hemmhof von jeweils 5,5 mm und 3 mm. Hopfenextrakt könnte eine alternative Behandlungsoption für zu Akne neigender Haut sein (VELAN® Reine Haut Akut-Gel) [58]. Doch klinische Studien müssen diesen Effekt noch bestätigen.



► **Abb. 2** Hopfen (*Humulus lupulus*). (Quelle: Ursel Böhning)

Danksagung

Das Forschungszentrum skinitial[®] wird gefördert durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, die Wilhelm Doenkamp-Stiftung, die Software AG-Stiftung, DAMUS-DONATA e. V., die Christophorus-Stiftung und die Dr. Hauschka Stiftung.

Interessenkonflikt

Die Autoren führten Auftragsforschung für einige Hersteller von besprochenen Präparaten durch (Beiersdorf AG, Birken AG, Klosterfrau Healthcare, Peter Grevén Physioderm und WALA Heilmittel). C. Schempp erhielt Vortragshonorare von Birken AG, Klosterfrau Healthcare und WALA Heilmittel. C. Schempp und U. Wölfle sind an einem Patent zur topischen Anwendung von Bitterstoffrezeptor-Agonisten beteiligt.

Literatur

- [1] Reuter J, Wölfle U, Weckesser S et al. Which plant for which skin disease? Part 1: Atopic dermatitis, psoriasis, acne, condyloma and herpes simplex J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG 2010; 8: 788–796
- [2] Reuter J, Wölfle U, Korting HC et al. Which plant for which skin disease? Part 2: Dermatophytes, chronic venous insufficiency, photoprotection, actinic keratoses, vitiligo, hair loss, cosmetic indications. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG 2010; 8: 866–873
- [3] Vieira BL, Lim NR, Lohman ME et al. Complementary and Alternative Medicine for Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. Am J Clin Dermatol 2016; 17: 557–581
- [4] Hyperforin-haltige Dermatika bei Neurodermitis. DAZ.online 2010. Im Internet: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2010/daz-19-2010/hyperforin-haltige-dermatika-bei-neurodermitis>
- [5] Wölfle U, Seelinger G, Schempp CM. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). Planta Med 2014; 80: 109–120
- [6] Schempp CM, Windeck T, Hezel S et al. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream – a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm 2003; 10 (Suppl. 04): 31–37
- [7] Heinrich U, Tronnier H. Johanniskraut-Extrakt zur Pflege der atopischen Haut. Kosmet Med 2003; 24: 3–4
- [8] Yang R, Wang L, Yuan B et al. The Pharmacological Activities of Licorice. Planta Med 2015; 81: 1654–1669
- [9] Lee YM, Hirota S, Jippo-Kanemoto T et al. Inhibition of histamine synthesis by glycyrrhetic acid in mast cells cocultured with Swiss 3T3 fibroblasts. Int Arch Allergy Immunol 1996; 110: 272–277
- [10] Afnan Q, Adil MD, Nissar-Ul A et al. Glycyrrhizic acid (GA), a triterpenoid saponin glycoside alleviates ultraviolet-B irradiation-induced photoaging in human dermal fibroblasts. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm 2012; 19: 658–664
- [11] Farrukh MR, Nissar U-A, Kaiser PJ et al. Glycyrrhizic acid (GA) inhibits reactive oxygen species mediated photodamage by blocking ER stress and MAPK pathway in UV-B irradiated human skin fibroblasts. J Photochem Photobiol B 2015; 148: 351–357
- [12] Yu H, Li H, Li Y et al. Effect of isoliquiritigenin for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice. Arch Dermatol Res 2017; 309: 805–813
- [13] Kühnl J, Roggenkamp D, Gehrke SA et al. Licochalcone A activates Nrf2 in vitro and contributes to licorice extract-induced lowered cutaneous oxidative stress in vivo. Exp Dermatol 2015; 24: 42–47
- [14] Song NR, Kim J-E, Park JS et al. Licochalcone A, a polyphenol present in licorice, suppresses UV-induced COX-2 expression by targeting PI3K, MEK1, and B-Raf. Int J Mol Sci 2015; 16: 4453–4470
- [15] Sulzberger M, Worthmann A-C, Holtzmann U et al. Effective treatment for sensitive skin: 4-t-butylcyclohexanol and licochalcone A. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV 2016; 30 (Suppl. 01): 9–17
- [16] Abramovits W, Boguniewicz M. Adult Atopiclair Study Group. A multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study to examine the efficacy and safety of MAS063DP (Atopiclair) in the management of mild to moderate atopic dermatitis in adults. J Drugs Dermatol JDD 2006; 5: 236–244
- [17] Angelova-Fischer I, Rippke F, Richter D et al. Stand-alone Emollient Treatment Reduces Flares After Discontinuation of Topical Steroid Treatment in Atopic Dermatitis: A Double-blind, Randomized, Vehicle-controlled, Left-right Comparison Study. Acta Derm Venereol 2018; 98: 517–523
- [18] Seiwert J, Tasiopoulou G, Hoffmann J et al. Anti-inflammatory effect of a novel topical herbal product (VEL-091604). Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind UV-erythema test study and a proof of concept study in atopic dermatitis. Planta Med 2019; 85: 608–614
- [19] Wölfle U, Hoffmann J, Haarhaus B et al. Anti-inflammatory and vasoconstrictive properties of *Potentilla erecta* - A traditional medicinal plant from the northern hemisphere. J Ethnopharmacol 2017; 204: 86–94
- [20] Hoffmann J, Wölfle U, Schempp CM et al. Gerbstoffe aus *Potentilla officinalis* wirken entzündungshemmend im UV-Erythem-Test und bei Anwendung auf atopischer Haut. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG 2016; 14: 917–923
- [21] Saller R, Melzer J, Uehleke B et al. Phytotherapeutische Bittermittel. Schweiz Zschr Ganzheitsmed 2009; 21: 200–205
- [22] Wölfle U, Elsholz FA, Kersten A et al. Expression and functional activity of the bitter taste receptors TAS2R1 and TAS2R38 in human keratinocytes. Skin Pharmacol Physiol 2015; 28: 137–146
- [23] Wölfle U, Haarhaus B, Seiwert J et al. The Herbal Bitter Drug *Gentiana lutea* Modulates Lipid Synthesis in Human Keratinocytes In Vitro and In Vivo. Int J Mol Sci 2017; 18: 1814
- [24] Wölfle U, Schempp CM. Bitterstoffe – von der traditionellen Verwendung bis zum Einsatz an der Haut. Z Für Phytother 2018; 39: 210–215
- [25] Morse NL, Clough PM. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials of Efamol evening primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries? Curr Pharm Biotechnol 2006; 7: 503–524
- [26] Farahnik B, Sharma D, Alban J et al. Topical Botanical Agents for the Treatment of Psoriasis: A Systematic Review. Am J Clin Dermatol 2017; 18: 451–468
- [27] Gamret AC, Price A, Fertig RM et al. Complementary and Alternative Medicine Therapies for Psoriasis: A Systematic Review. JAMA Dermatol 2018; 154: 1330–1337
- [28] Waller JM, Dreher F, Behnam S et al. „Keratolytic“ properties of benzoyl peroxide and retinoic acid resemble salicylic acid in man. Skin Pharmacol Physiol 2006; 19: 283–289
- [29] van de Kerkhof PCM, van der Valk PGM, Swinkels OQJ et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis vulgaris in a day-care setting. Br J Dermatol 2006; 155: 800–807
- [30] Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. Arch Dermatol 2003; 139: 325–328
- [31] Vongthongsri R, Konschitzky R, Seeber A et al. Randomized, double-blind comparison of 1 mg/L versus 5 mg/L methoxsalen bath-PUVA therapy for chronic plaque-type psoriasis. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 627–631

- [32] Amornpinyokeit N, Asawanonda P. 8-Methoxypsoralen cream plus targeted narrowband ultraviolet B for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 285–289
- [33] Bernstein S, Donsky H, Gulliver W et al. Treatment of mild to moderate psoriasis with Reliéva, a Mahonia aquifolium extract – a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Ther* 2006; 13: 121–126
- [34] Lin Y-K, Chang C-J, Chang Y-C et al. Clinical assessment of patients with recalcitrant psoriasis in a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial using indigo naturalis. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1457–1464
- [35] Cheng H-M, Wu Y-C, Wang Q et al. Clinical efficacy and IL-17 targeting mechanism of Indigo naturalis as a topical agent in moderate psoriasis. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 439
- [36] Lin Y-K, See L-C, Huang Y-H et al. Comparison of indirubin concentrations in indigo naturalis ointment for psoriasis treatment: a randomized, double-blind, dosage-controlled trial. *Br J Dermatol* 2018; 178: 124–131
- [37] Antiga E, Bonciolini V, Volpi W, Del Bianco E, Caproni M. Oral Curcumin (Meriva) Is Effective as an Adjuvant Treatment and Is Able to Reduce IL-22 Serum Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris. *BioMed Res Int* 2015. doi:10.1155/2015/283634; Im Internet: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/283634/>
- [38] Heng MC, Song MK, Harker J et al. Drug-induced suppression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *Br J Dermatol* 2000; 143: 937–949
- [39] Reddy S, Aggarwal BB. Curcumin is a non-competitive and selective inhibitor of phosphorylase kinase. *FEBS Lett* 1994; 341: 19–22
- [40] Varma SR, Sivaprakasam TO, Mishra A et al. Imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in differentiated Human keratinocytes: Its evaluation using curcumin. *Eur J Pharmacol* 2017; 813: 33–41
- [41] Nardo VD, Gianfaldoni S, Tchernev G et al. Use of Curcumin in Psoriasis. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6: 218–220
- [42] Schrott E (ed.) *Weihrauch*. Bielefeld: Aurum; 2007
- [43] Muhammed M, Nagabhushanam K, Sankarab N et al. Clinical evaluation of AKBBA in the management of psoriasis. *Clinical Dermatology* 2014; 2: 17–24
- [44] Leuner K, Kazanski V, Müller M et al. Hyperforin – a key constituent of St. John's wort specifically activates TRPC6 channels. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2007; 21: 4101–4111
- [45] Leuner K, Kraus M, Woelfle U et al. Reduced TRPC channel expression in psoriatic keratinocytes is associated with impaired differentiation and enhanced proliferation. *PLoS One* 2011; 6: e14716
- [46] Najafizadeh P, Hashemian F, Mansouri P et al. The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (*Hypericum perforatum* L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. *Australas J Dermatol* 2012; 53: 131–135
- [47] Mansouri P, Mirafzal S, Najafizadeh P et al. The impact of topical Saint John's Wort (*Hypericum perforatum*) treatment on tissue tumor necrosis factor-alpha levels in plaque-type psoriasis: A pilot study. *J Postgrad Med* 2017; 63: 215–220
- [48] Fisk WA, Lev-Tov HA, Clark AK et al. Phytochemical and Botanical Therapies for Rosacea: A Systematic Review. *Phytother Res PTR* 2015; 29: 1439–1451
- [49] Domingo DS, Camouse MM, Hsia AH et al. Anti-angiogenic effects of epigallocatechin-3-gallate in human skin. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 705–709
- [50] Weber TM, Ceilley RI, Buerger A et al. Skin tolerance, efficacy, and quality of life of patients with red facial skin using a skin care regimen containing Licochalcone A. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 227–232
- [51] Jovanovic Z, Angabini N, Ehlen S et al. Efficacy and Tolerability of a Cosmetic Skin Care Product With Trans-4-t-butylcyclohexanol and Licochalcone A in Subjects With Sensitive Skin Prone to Redness and Rosacea. *J Drugs Dermatol JDD* 2017; 16: 605–610
- [52] Ferrari A, Diehl C. Evaluation of the efficacy and tolerance of a topical gel with 4% quassia extract in the treatment of rosacea. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 84–88
- [53] Sudhapriyadhars G. Topical glucocorticoid – a review. *J Pharm Sci Res* 2014; 6: 244–246
- [54] Saueremann G, Jaspers S, Hoppe U et al. Influence of NO-synthase antagonists in Rosacea patients. *J ID* 1997; 108: 657
- [55] Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med J Aust* 1990; 153: 455–458
- [56] Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH et al. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 22–25
- [57] Elsaie ML, Abdelhamid MF, Elsaie LT et al. The efficacy of topical 2% green tea lotion in mild-to-moderate acne vulgaris. *J Drugs Dermatol JDD* 2009; 8: 358–364
- [58] Weber N, Biehler K, Schwabe K et al. Hops extract acts as antioxidant with antimicrobial effects against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. submitted *Molecules* 2019. doi:10.3390/molecules24020223