

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. W. Ch. Marsch)



Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von topisch appliziertem Agmatin

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dana Ehrich, geb. Weiner
geboren am 13. Dezember 1977 in Halle/Saale

Betreuer: Privatdozent Dr. med. habil. J. Wohlrab

Gutachter:

PD Dr. med. Wohlrab, Halle/S.

Prof. Dr. med. Augustin, Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. med. Küster, Marburg

26.07.2005

21.12.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000011515

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000011515>]

Referat

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von topisch appliziertem Agmatin im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, vehikel- und referenzkontrollierten, ICH-GCP-konformen klinischen Studie. Agmatin, ein Metabolit der Aminosäure Arginin, ist eine physiologisch vorkommende Substanz. Wie in umfangreichen präklinischen Untersuchungen belegt, führt Agmatin zu einer Induktion der intrakeratinozytären Harnstoffsynthese. Es stellt somit eine neuartige Therapiealternative der trockenen Haut zu den bisher bekannten Harnstoff-Präparaten dar, da irritative Effekte und galenische Verarbeitungsprobleme nicht zu erwarten sind.

Die Untersuchung der Testpräparationen (Agmatin 2% und 5% Monopräparate) sowie der Vergleichspräparationen (Agmatin 2% + Harnstoff 5% -, Agmatin 5% + Harnstoff 5% Kombinationspräparate, Harnstoff 5% Monopräparat, Vehikel) erfolgte an 24 Patienten mit atopischer Dermatitis durch zweimal tägliche Applikation über 21 Tage. Durch nicht-invasive, validierte Messmethoden wurden als Zielp Parameter die Hydratation der Hornschicht sowie der transepidermale Wasserverlust ermittelt. Für die Agmatin 2% und 5% Monopräparate ist eine Wirksamkeit auf die Hydratation und Barrierefunktion der Hornschicht nicht nachweisbar. Im Gegensatz dazu verbessert aber Agmatin 5% in Kombination mit Harnstoff 5% die Wirkung des Harnstoffs und führt zu einer schnelleren Erhöhung der Hydratation und somit der Barrierefunktion der Hornschicht als Harnstoff 5% allein. Bereits 24 Stunden nach Absetzen der Präparate ist eine anhaltende Wirkung nicht nachweisbar. Agmatinhaltige Präparate werden sehr gut vertragen. Es ergeben sich auch anhand von Erythrometrie-Messungen sowie eines visuellen klinischen Scores in der Verträglichkeitstestung keine Hinweise für toxisch irritative Reaktionen.

Die Studiendaten zeigen, dass Agmatin über eine gesteigerte endogene Harnstoffsynthese Einfluss auf die Wasserbindungskapazität und somit auf die Barrierefunktion der Hornschicht nehmen kann. Es ist daher lohnenswert und sinnvoll, anhand weiterer Untersuchungen die Stellung von Agmatin-Monopräparaten oder Zusätzen als klinisch relevante Therapieoption zu klären.

Ehrich, Dana: Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von topisch appliziertem Agmatin
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 70 Seiten, 2005

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

	<u>Seite</u>
<u>1. Einleitung</u>	1
1.1. <u>Aufbau und Funktion der menschlichen Haut</u>	1
1.1.1. Die Epidermis	2
1.1.2. Struktur und Funktion des Stratum corneum	3
1.2. <u>Penetration von Arzneimitteln durch die Haut</u>	6
1.2.1. Einflussfaktoren für die Penetration durch die Haut	7
1.2.2. Passiver Transport (Diffusion)	8
1.2.3. Solvent Drag (Konvektion)	9
1.2.4. Verteilungsverhalten und Thermodynamische Aktivität	9
1.3. <u>Der Harnstoff</u>	10
1.3.1. Allgemeine chemische Eigenschaften	10
1.3.2. Vorkommen und Synthese	11
1.3.3. Pharmakodynamik - Wirkung in der Haut	12
1.3.4. Pharmakokinetik	13
1.4. <u>L-Arginin</u>	14
1.4.1. Physiologische Bedeutung	14
1.4.2. Metabolismus	14
1.4.3. L-Arginin und Haut	16
1.5. <u>Agmatin</u>	17
1.5.1. Allgemeine chemische Eigenschaften	17
1.5.2. Vorkommen und Bedeutung	18
1.5.3. Synthese und Abbau	21
1.5.4. Transport	23
1.5.5. Agmatin und Haut	24
<u>2. Zielstellung</u>	26

<u>3. Material und Methodik</u>	27
3.1. <u>Studiendesign</u>	27
3.2. <u>Studienziele</u>	27
3.3. <u>Patienten</u>	27
3.3.1. Einschlusskriterien	28
3.3.2. Ausschlusskriterien	28
3.4. <u>Studienmedikation</u>	29
3.4.1. Testpräparationen	29
3.4.2. Vergleichspräparationen	29
3.5. <u>Prüfung der Wirksamkeit, Dosisfindung und Wirkdauer von Agmatinsulfat</u>	30
3.5.1. Prüfung der Wirksamkeit und Dosisfindung von Agmatinsulfat	30
3.5.2. Prüfung der Wirkdauer von Agmatinsulfat	32
3.5.3. Zielparameter für die Prüfung der Wirksamkeit, Dosisfindung und Wirkdauer von Agmatinsulfat	32
3.6. <u>Prüfung der Verträglichkeit von Agmatinsulfat</u>	32
3.6.1. Zielparameter für die Prüfung der Verträglichkeit von Agmatinsulfat	33
3.7. <u>Corneometrie</u>	33
3.8. <u>Tewametrie</u>	34
3.9. <u>Visueller Klinischer Score</u>	35
3.10. <u>Erythrometrie</u>	36
3.11. <u>Adverse Events</u>	37
3.12. <u>Statistische Auswertung</u>	37
<u>4. Ergebnisse</u>	39
4.1. <u>Patienten</u>	39
4.2. <u>Corneometrie</u>	39
4.2.1. Prüfung der Wirksamkeit von Agmatinsulfat	39
4.2.2. Dosisfindung von Agmatinsulfat	42
4.2.3. Prüfung der Wirkdauer von Agmatinsulfat	42
4.3. <u>Tewametrie</u>	43
4.3.1. Prüfung der Wirksamkeit von Agmatinsulfat	43

4.3.2.	Dosisfindung von Agmatinsulfat	45
4.3.3.	Prüfung der Wirkdauer von Agmatinsulfat	45
4.4.	<u>Erythrometrie</u>	47
4.5.	<u>Visueller Klinischer Score</u>	48
4.6.	<u>Adverse Events</u>	49
 <u>5. Diskussion</u>		50
5.1.	<u>Wirksamkeit</u>	50
5.1.1.	Ist nach topischer Applikation von Agmatinsulfat ein Einfluss auf die Hydratation und Barrierefunktion der Haut klinisch nachweisbar?	51
5.2.	<u>Dosisfindung</u>	54
5.2.1.	Bei welcher Konzentration von Agmatinsulfat können diese Effekte aufgezeigt werden?	54
5.3.	<u>Wirkdauer</u>	54
5.3.1.	Ist die Wirkung des Agmatins nach Beendigung der Applikation anhaltend?	55
5.4.	<u>Verträglichkeit</u>	55
5.4.1.	Wie werden topische agmatinhaltige Präparate von Patienten mit atopischer Dermatitis vertragen?	55
 <u>6. Zusammenfassung</u>		57
 <u>7. Literaturverzeichnis</u>		58
 <u>8. Thesen</u>		68

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

α_2	alpha 2
Abb.	Abbildung
ad	bis auf
ADC	Arginindekarboxylase
Agm	Agmatin
ANOVA	Ein-Weg-Varianz-Analyse
°C	Grad Celsius
Ca ²⁺	Calcium-Ion
CIE	Commission International de l'Éclairage
cm	Zentimeter
Co ²⁺	Kobalt-Ion
CO ₂	Kohlendioxid
Da	Dalton
DAC	Deutscher Arzneimittelcodex
DAO	Diaminoxidase
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonucleinsäure)
EEMCO	European Expert Group on Efficacy Measurement of Cosmetics and Other Topical Products
g	Gramm
g/mol	Gramm pro Mol
GBA	4-Guanidinobutyrat
ggf.	gegebenenfalls
h	hour (Stunde)
HET-CAM	Hen's Egg Test-Chorio-Allantois-Membran
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice
IgA	Immunglobulin A
i.v.	intravenös
kDa	Kilodalton
L-	Levo-
LF	Leerfeld
LH-RH	luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon

LPS	Lipopolysaccharid
m	Masse
m ²	Quadratmeter
min	Minute
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
Mn ²⁺	Mangan-Ion
mRNA	Messenger-Ribonucleic acid (Boten-Ribonucleinsäure)
n	Anzahl
Na ⁺	Natrium-Ion
NADPH	Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotidphosphat
ng/g	Nanogramm pro Gramm
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NHEK	native humane epidermale Keratinozyten
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMF	Natural Moisturizing Factor
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
eNOS	endotheliale NOS
iNOS	induzierbare NOS
nNOS	neuronale NOS
ODC	Ornithindekarboxylase
O/W	Öl-in-Wasser
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
Ph. Eur.	Pharmakopöe, Europäische
Tab.	Tabelle
TEWL	Transepidermal Water Loss (transepidermaler Wasserverlust)
W/O	Wasser-in-Öl
z.B.	zum Beispiel