

DERMATOLOGIE

Akkreditiert von der Bundesapothekerkammer

Harnstoff

.....

Harnstoffhaltige Zubereitungen kommen aufgrund ihrer vielfältigen Eigenschaften und guten Verträglichkeit in der Dermatologie und Kosmetik häufig zur Anwendung.

Sie werden insbesondere bei trockener Haut und zur Behandlung schuppen-der Dermatosen eingesetzt, und zwar als Begleit- oder Intervalltherapie. Für optimale Ergebnisse müssen angemessene Harnstoffkonzentrationen und geeignete Grundlagen verwendet sowie der Hautzustand des Patienten berücksichtigt werden.

In dermatologische Zubereitungen werden je nach gewünschtem therapeutischem Effekt Konzentrationen von zehn und mehr Prozent eingearbeitet.



Ein wenig Chemie

Harnstoff ist in der Geschichte der Chemie eine berühmte Substanz. Der Arzt Friedrich Wöhler synthetisierte sie 1828 aus Kaliumcyanat und Ammoniumsulfat. Damit war sie die erste organische Verbindung, die künstlich aus anorganischen Ausgangsstoffen hergestellt wurde. Harnstoff ist chemisch das Diamid der Kohlensäure. Es wird auch mit

den Synonymen *Carbamid* oder *Urea* bezeichnet. Reiner Harnstoff liegt in Form von farb- und geruchlosen Kristallen vor, die hygroskopisch und leicht wasserlöslich sind.

Harnstoff in der Hornschicht

Harnstoff fällt bei vielen Pflanzen und Tieren als ein Endprodukt des Aminosäurenstoffwechsels im Harnstoffzyklus

lus an und wird vor allem mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen findet sich die Substanz auch in der Haut, und zwar im Stratum corneum (Hornschicht) der Epidermis. Der epidermale Harnstoff stammt aus dem Schweiß und entsteht beim Verhornungsprozess. Die Substanz macht in der gesunden Haut sieben Prozent der natürlichen Feuchthaltefaktoren aus und ist maßgeblich an der Regulation des Wasserhaushaltes in der Hornschicht beteiligt. In trockener Haut findet man weniger Harnstoff. Der Gehalt kann auf etwa 50 Prozent des Normalwertes absinken. Ein Defizit liegt auch beim Atopiker vor. So enthalten erkrankte Stellen lediglich ein Fünftel der normalen Harnstoffmenge, und selbst erscheinungsfreie Haut verfügt nur etwa über ein Drittel. Beim Psoriatiker kann ein verminderter Gehalt um 40 Prozent nur im Bereich der Läsionen festgestellt werden. Unbefallene Haut weist hingegen normale Konzentrationen auf.

Galenisch etwas problematisch

In wässriger Lösung hydrolysiert Harnstoff sehr leicht zu Ammoniak und Kohlendioxid. Da dabei mehr Ammoniak gebildet wird, steigt der pH-Wert kontinuierlich an, was die Zersetzung des Harnstoffs weiter beschleunigt. Stehen harnstoffhaltige Zubereitungen offen, kommt es neben dem Entweichen der Gase (übler Geruch durch Ammoniak) zum Verdunsten des Lösungsmittels



Stehen harnstoffhaltige Zubereitungen offen, verdunstet das Lösungsmittel, und Urea kristallisiert aus

Wasser, so dass der Harnstoff auskristallisiert. Auskristallisierter Harnstoff führt zu Hautirritationen, was auch als Sandeffekt bezeichnet wird. Harnstoff-Präparationen müssen daher immer gut verschlossen aufbewahrt werden. Sinnvoll ist auch ein Abfüllen in Aluminiumtuben oder Unguatorkruken, um sie vor dem Verdunsten zu schützen. Wasserhaltige Rezepturen sollten außerdem durch einen Zusatz schwach saurer Pufferlösungen stabilisiert werden. Im Neuen Rezeptur-Formularium (NRF) liegen Standardvorschriften für geprüfte Harnstoffrezepturen vor, die einen Laktatpuffer pH 4,2 enthalten. Aber auch ein Citratpuffer (pH-Wert

4,2) oder ein Phosphatpuffer (pH-Wert 6) können verwendet werden. Ein Pufferzusatz hat bei Wirkstoffkombinationen mit basenempfindlichen Substanzen wie Glukokortikoiden oder bei sauren Konservierungsmitteln wie Sorbinsäure, die schon bei pH-Werten über etwa 5,5 unwirksam wird, eine besondere Relevanz.

Hydratisierender Effekt

In zahlreichen Externa wird Harnstoff aufgrund seiner wasserbindenden Eigenschaften eingesetzt. Nach äußerlicher Applikation führt Harnstoff zu einem erhöhten Wassergehalt der Hornschicht bzw. zu einer Steigerung der Wasserbindungskapazität und einer daraus folgenden erhöhten Hautfeuchtigkeit. Bei kontinuierlicher Anwendung ist Harnstoff in der Lage, den transdermalen Wasserverlust zu verringern, wobei auch eine durch Harnstoff induzierte Anregung der Synthese von Lipiden eine Rolle zu spielen scheint. Der hydratisierende Effekt ist konzentrationsabhängig. So kann mit einer fünf- bis zehnprozentigen Harnstoffzubereitung eine stärkere Hydratisierung als mit einer ein- bis dreiprozentigen Präparation erzielt werden. Daher wer-



den für den Erhalt der Hydratation bzw. für deren Unterstützung in der Regel Zubereitungen mit bis zu fünf Prozent Harnstoff verwendet. Soll eine Erhöhung der krankhaft veränderten Wasserbindungskapazität wie beispielsweise bei der atopischen Dermatitis oder bei der Psoriasis erreicht werden, haben sich erfahrungsgemäß Harnstoffkonzentrationen von etwa zehn Prozent bewährt.

Die Grundlage ist entscheidend

Das Ausmaß der Hydratationswirkung ist nicht nur konzentrationsabhängig, es besteht zudem eine deutliche Vehikelabhängigkeit. Bei Verwendung von **Öl-in-Wasser-Emulsionen** (O/W-Emulsionen) penetriert Harnstoff schnell in die Hornschicht und lagert hohe Wassermengen ein. Allerdings ist dieser Soforteffekt nur kurzzeitig vorhanden, und Harnstoff ist lediglich in den oberen Hornlagen in hoher Konzentration nachweisbar. In tieferen Hornlagen und der Epidermis liegen geringe Harnstoffmengen vor. Dieser Emulsionstyp findet sich häufig bei kosmetischen Präparaten und dort, wo eine schnelle Hydratation beabsichtigt wird.

Beim Einsatz von **Wasser-in-Öl-Emulsionen** (W/O-Emulsionen) erfolgt das Eindringen des Harnstoffs hingegen protrahiert, d. h. langsamer und verzögert. Dafür ist der Harnstoff über die gesamte Hornschicht gleichmäßiger verteilt, und es ist eine hohe Penetrationsrate des Harnstoffs in tiefere Hautschichten festzustellen. Die Steigerung der Wasserbindungskapazität ist insgesamt intensiver und länger andauernd. Daher wird dieser Emulsionstyp therapeutisch bei Hauterkrankungen mit reduziertem Wasserbindungsvermögen bevorzugt eingesetzt, wobei immer der individuelle Hautzustand zu berücksichtigen ist.

Achtung Hautirritationen

Harnstoffzubereitungen kommen in unterschiedlichsten Konzentrationen lokal zur Anwendung. Dabei ist deren Verträglichkeit vom Hautzustand abhängig. Bei einem akuten Ekzem können höchstens fünf Prozent Harnstoff in die Grundlage eingearbeitet werden. Sonst sind Irritationen wie ein Brennen der Haut (Stinging-Effekt) zu erwarten. Für die Pflege eines chronischen Ekzems können hingegen Präparate

mit einer Harnstoffkonzentration bis zu zwölf Prozent problemlos verwendet werden. Bei einer trockenen Haut ohne Läsionen oder bei gesunder und Altershaut beträgt die Grenzkonzentration der Verträglichkeit sogar bis zu 40 Prozent.

Bei Säuglingen und Kleinkindern können schon geringe Mengen Harnstoff zu Hautreizungen führen. Daher ist bei ihnen bei der Verwendung von harnstoffhaltigen Zubereitungen Zurückhaltung geboten. Einige Dermatologen empfehlen sie grundsätzlich erst ab dem Schulalter. Eine bessere Verträglichkeit bei Kindern kann man auch durch die Begrenzung der Harnstoffkonzentration auf drei Prozent und durch die Verwendung von W/O-Emulsionen erzielen.

Weitere Harnstoffeigenschaften

Neben seiner hydrationsfördernden Wirkung besitzt Harnstoff in externen Zubereitungen noch weitere vielfältige Effekte, die vor allem therapeutisch Verwendung finden. Insbesondere spielen keratolytische (schuppenlösende), juckreizstillende und penetrationsverbessernde Eigenschaften eine Rolle. Daneben wirkt Harnstoff bei äußerlicher Anwendung auch antimikrobiell, proliferationshemmend (epidermisverdünnend) sowie pH-Wert-



Verschiedene Indikationen für Harnstoffzubereitungen

» Trockene, juckende, chronische Ekzeme

z. B. bei der atopischen Dermatitis therapiebegleitend und vor allem zur Intervalltherapie in der glukokortikoidfreien Phase, um das in atopischer Haut vorliegende Harnstoffdefizit zu kompensieren und somit der typischen Hauttrockenheit entgegenzuwirken.

» Hyperkeratosen aller Art

z. B. bei der Psoriasis in der erscheinungsfreien Zeit, aber auch zur Behandlung von Psoriasis-Plaques, die sich unter Harnstoff bessern.

» Trockene Haut verschiedener Ursachen

z. B. zur Pflege der trockenen, schuppigen Altershaut zur Verbesserung des Zustandbildes und des Juckreizes.

» Mazeration erkrankter Nägel

z. B. zum Ablösen der von einer Mykose betroffenen Nagelareale.



Ab einer Konzentration von 10 Prozent wirkt Harnstoff juckreizstillend, was unter anderem in der Behandlung des atopischen Ekzems genutzt wird

stabilisierend. Da all diese Wirkungen konzentrationsabhängig sind, kommen je nach gewünschtem therapeutischem Effekt unterschiedliche Harnstoffkonzentrationen zum Einsatz.

Keratolyse und Juckreizstillung

Eine Schuppenlösung kann schon mit Konzentrationen zwischen fünf und zehn Prozent Harnstoff erzielt werden. Eine echte keratolytische Wirkung, die ein Aufbrechen von intramolekularen Brücken beinhaltet, erfolgt erst in höheren Konzentrationen und wird bei allen hyperkeratotischen und schuppenden Formen der trockenen Haut therapeutisch eingesetzt. Gängige Zubereitungen zur Keratolyse enthalten 15 bis 20 Prozent Harnstoff. Bei starken Verhornungsstörungen (z. B. bei Ichthyosen) wird Harnstoff auch mit Tretinoin kombiniert. Zur Behandlung von Warzen kommen sehr hohe Konzentrationen von 40 bis 50 Prozent zur Anwendung. Mit 40-prozentigen Präparaten gelingt auch die Auflösung kranker Nägel, wobei zur Behandlung der Onychomykose (Nagelpilz) der Harnstoff in Kombination mit einprozentigem Bifonazol eingesetzt wird. Die gesunden Nagelareale sind dabei gegen den keratolytischen Effekt des Harnstoffs resistent.

Die juckreizstillende Wirkung beruht auf Hydratisierung und Schuppenlösung. Sie tritt bei Konzentrationen ab zehn Prozent Harnstoff hervor und kommt bei der Behandlung des atopischen Ekzems und der Altershaut zum Tragen.

Penetrationsfördernde Wirkung

Harnstoff macht man sich auch als Hilfsstoff zunutze, indem seine penetrationsbegünstigenden Eigenschaften eine verbesserte Wirkung anderer, gleichzeitig eingesetzter Wirkstoffe bedingen. So verstärkt der Zusatz zu Glu-

kokortikoiden deren entzündungshemmende Wirkung, so dass diese zeitlich reduziert eingesetzt werden können oder auf ein Kortison mit geringerer Potenz ausgewichen werden kann. Harnstoff wird auch als Hilfsstoff zur Einsparung von Konservierungsmitteln genutzt. Aufgrund seiner wasserbindenden Wirkung ergeben sich indirekte antimikrobielle Effekte. Allerdings werden wasserhaltigen Harnstoffzubereitungen trotzdem vorzugsweise Kaliumsorbit 0,14 Prozent bei saurer Pufferung oder PHB-Ester zugefügt, um eine sichere Konservierung zu gewährleisten.

Impressum

Sonderpublikation der Firma Louis Widmer GmbH

Redaktionelle Koordination: Julia Pfügel, in Zusammenarbeit mit der Louis Widmer GmbH

Autorin: Apothekerin Gode Meyer-Chlond

Bildnachweise: istockphoto.com

Gestaltung: brand-value / Dittrich & Partner

Teilnahmebedingungen

Senden Sie den ausgefüllten Antwortbogen und einen frankierten Rückumschlag an die folgende Adresse:
Susanne Peters, Postfach 870 212, 13162 Berlin.

Oder nehmen Sie online teil. Klicken Sie dazu einfach unsere Website an: www.springer-gup.de/fortbildung. Dort können Sie den Fragebogen online ausfüllen und sich bei richtiger Beantwortung von acht Fragen Ihre Bescheinigung sofort ausdrucken.

1. Harnstoff ist ...

- ☐ chemisch das Diamid der Kohlensäure.
- ☐ eine anorganische Verbindung.
- ☐ eine organische Verbindung, die nur beim Menschen vorkommt.

2. Welche Aussage ist richtig?

- ☐ Harnstoff ist eine anorganische Verbindung, die aus Kaliumcyanat und Ammoniumsulfat synthetisiert werden kann.
- ☐ Harnstoff ist eine organische Verbindung, die aus Kaliumcyanat und Ammoniumsulfat synthetisiert werden kann.
- ☐ Harnstoff ist eine organische Verbindung, die nicht aus anorganischen Ausgangsstoffen synthetisiert werden kann.

3. Harnstoff findet sich beim Menschen natürlicherweise in folgender Hautschicht:

- ☐ im Stratum corneum der Epidermis
- ☐ in der Dermis
- ☐ in der Subcutis

4. Wie viel Harnstoff findet sich im natürlichen Feuchthaltefaktor gesunder Haut?

- ☐ 10 Prozent
- ☐ 3 Prozent
- ☐ 7 Prozent

5. Welche Aussage ist richtig?

- ☐ Die Zersetzung von Harnstoff wird in sauren Lösungen beschleunigt.
- ☐ Die Zersetzung von Harnstoff wird in basischen Lösungen beschleunigt.
- ☐ Die Zersetzung von Harnstoff wird in neutralen Lösungen beschleunigt.

6. Welche Aussage ist richtig? Ein Auskristallisieren des Harnstoffs wird bezeichnet als:

- ☐ „Stinging-Effekt“
- ☐ „Soforteffekt“
- ☐ „Sandeffekt“

7. Bei der Verwendung welcher Grundlagen kann Harnstoff in besonders tiefe Hautschichten penetrieren?

- ☐ beim Einsatz von O/W-Emulsionen
- ☐ beim Einsatz von W/O-Emulsionen
- ☐ gleichermaßen bei der Verwendung von O/W- und W/O-Emulsionen

8. Harnstoff besitzt in externen Zubereitungen vielfältige Effekte. Welche Aussage ist falsch?

- ☐ Harnstoff hat eine hydratationsfördernde Wirkung.
- ☐ Die Harnstoffeigenschaften sind konzentrationsabhängig.
- ☐ Die Harnstoffeigenschaften sind konzentrationsunabhängig.

9. Die keratolytische Wirkung des Harnstoffs ...

- ☐ ... tritt erst bei Konzentrationen von über 40 Prozent Harnstoff auf.
- ☐ ... tritt schon mit Konzentrationen zwischen drei und fünf Prozent Harnstoff auf.
- ☐ ... macht man sich bei allen hyperkeratotischen und schuppenden Formen der trockenen Haut therapeutisch zunutze.

10. Warum ist ein Zusatz von Harnstoff in glukokortikoidhaltigen Zubereitungen sinnvoll?

- ☐ Der Zusatz von Harnstoff verringert die entzündungshemmende Wirkung des eingesetzten Glukokortikoids.
- ☐ Der Zusatz von Harnstoff verstärkt aufgrund seiner penetrationsfördernden Eigenschaften die entzündungshemmende Wirkung des eingesetzten Glukokortikoids.
- ☐ Der Zusatz von Harnstoff erhöht die Stabilität der Glukokortikoid-Zubereitung.

Einsendeschluss: 15.11.2009

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Name, Vorname

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail

Ort, Datum

Unterschrift

Akkreditierung

1 Fortbildungspunkt der Kategorie 7 (Telelernen mit Erfolgskontrolle) für Apotheker und PTA (akkreditiert am 17.07.09 unter BAK 2009/254)
Gültigkeit und Einsendeschluss: 15.11.09

Bei jeder Frage ist nur eine Antwort richtig.

Die von den Teilnehmern innerhalb dieses Zeitraumes erworbenen Punkte verfallen nach Ablauf der Akkreditierung nicht.

Datum/Unterschrift/Stempel der Redaktion