

Additive Wirkung von Heparin und Levomenol bei Neurodermitis

Eine vierarmige plazebokontrollierte klinische Doppelblindstudie

Additive Effect of Heparin and Levomenol Against Atopic Dermatitis
A Four-Arm Placebo-Controlled Clinical Double-Blind Trial

Autoren

P. Arenberger¹, H. Drozenová¹, M. Hladíková², S. Holcova³

Institute

¹ Universitätsklinik für Dermatologie, Karls-Universität Prag/Tschechien

² Abt. für Medizinische Informatik, 2. Medizinische Fakultät der Karls-Universität Prag/Tschechien

³ Ambulatorium für Dermatovenerologie, Brünn/Tschechien

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244081>
Akt Dermatol 2010; 36: 217–221 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Arenberger
Universitätsklinik
für Dermatologie
Karls-Universität Prag
Srobarova 50
CZ-10034 Prag 10
pa@verum.cz

Zusammenfassung



Hintergrund: Ziel der kontrollierten Doppelblindstudie an Patienten mit Dermatitis atopica war die Untersuchung der Wirksamkeit der Kombination Levomenol und Heparin gegenüber den beiden Einzelwirkstoffen und der Cremegrundlage.

Patienten und Methoden: 278 Patienten wurden randomisiert vier Gruppen zugeordnet: 79 Patienten wurden mit dem Kombinationspräparat aus Levomenol und Heparin (Verum) behandelt, 80 mit Levomenol, 78 mit Heparin und 41 mit der wirkstofffreien Basiscreme. Die Creme wurde 8 Wochen lang zweimal täglich appliziert. Zielkri-

terien waren der Schweregrad des Juckreizes (visuelle Analogskala) und der SCORAD-Index sowie die globale Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Arzt und Patient.

Ergebnisse: Die Besserung unter Verum war für Juckreiz und SCORAD gegenüber allen Vergleichsgruppen hochsignifikant (ANCOVA, $p < 7 \times 10^{-8}$). Die Besserung von Juckreiz unter Verum entsprach ungefähr dem kumulativen Effekt der beiden Einzelwirkstoffe.

Schlussfolgerung: Die Kombination aus Levomenol und Heparin erwies sich bei ausgezeichneter Verträglichkeit als signifikant wirksamer gegen Juckreiz und entzündete Haut als Zubereitungen der Einzelkomponenten.

Einleitung



Die Behandlung von Ekzemen und Pruritus bei atopischer Dermatitis erfordert die Daueranwendung von Topika mit antientzündlichen sowie gegebenenfalls auch antiallergischen und juckreizstillenden Effekten. Diese Voraussetzungen werden bei guter Verträglichkeit von den Wirkstoffen Heparin und Levomenol erfüllt.

Levomenol, auch (-)- α -Bisabolol genannt, hat bei topischer Applikation ausgeprägt antiphlogistische und wundheilungsfördernde Eigenschaften [1,2]. Die aus pharmakologischen Untersuchungen bekannten antientzündlichen, wundheilungsfördernden und antiallergischen Eigenschaften von Heparin (z. B. [3–5]) sind in der klinischen Anwendung vielfach beschrieben (z. B. [6,7]), unter anderem in der Behandlung von Ekzemen [8]. Heparin hat histaminbindende Effekte und trägt auch dadurch zur Bekämpfung von Juckreiz bei [9].

Die Wirksamkeit einer Cremezubereitung mit der Wirkstoffkombination Levomenol + Heparin in der Abheilung von atopischen Ekzemen und Pruritus wurde in einer randomisierten Doppel-

blindstudie gegen die wirkstofffreie Cremebasis belegt [10].

Ziel dieser klinischen Studie war der Nachweis des Beitrags der beiden Einzelwirkstoffe zum Gesamteffekt der Kombination.

Studiendesign



Die klinische Studie wurde als prospektive, randomisierte, referenzkontrollierte doppelblinde, bizontrische und vierarmige Parallelgruppenstudie angelegt. Aufgrund einer Fallzahlkalkulation wurden 278 Teilnehmer in die Studie aufgenommen (ITT-Population). Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:2:2:1 einer von vier Gruppen zugeordnet und setzten über 8 Wochen zweimal täglich eine der folgenden Zubereitungen ein: Gruppe A (n = 79) erhielt ein Kombinationspräparat mit Levomenol und Heparin, Gruppe B (n = 80) verwendete das ansonsten identische Monopräparat mit Levomenol, Gruppe C (n = 78) das Monopräparat mit Heparin und Gruppe D (n = 41) die wirkstofffreie Cremebasis als Kontrolle.

	Gesamt n = 278	Lev + Hep n = 79	Levomenol n = 80	Heparin n = 78	Cremebasis n = 41
Alter					
Min.	0,7 Jahre	0,7 Jahre	2 Jahre	1 Jahr	0,9 Jahre
Max.	59 Jahre	59 Jahre	59 Jahre	59 Jahre	58 Jahre
0–6 Jahre	18 (6,5%)	3 (3,8%)	4 (5,0%)	6 (7,7%)	5 (12,2%)
7–12 Jahre	21 (7,6%)	6 (7,6%)	5 (6,3%)	8 (10,3%)	2 (4,9%)
13–18 Jahre	37 (13,3%)	8 (10,1%)	9 (11,3%)	13 (16,7%)	7 (17,1%)
>18 Jahre	202 (72,7%)	62 (78,5%)	62 (77,5%)	51 (65,4%)	27 (65,9%)

Tab. 1 Altersverteilung der Studienteilnehmer.

Eingeschlossen werden konnten Kinder und Erwachsene mit atopischer Dermatitis im Alter bis zu 60 Jahren. Die Verwendung von Kortikoiden innerhalb der letzten sieben Tage vor Studienbeginn und während der Behandlung war ebenso ausgeschlossen wie der orale oder topische Einsatz von Immunsuppressiva, Antiphlogistika, Antidepressiva, Antihistaminika, Teerzubereitungen, Nachtkerzenöl bzw. gamma-Linolensäure oder PUVA-Therapie. Es durften keine begleitenden Hauterkrankungen oder eine Überempfindlichkeit gegen einen der Cremebestandteile vorliegen.

Votum der Ethikkommission

Die Studie wurde nach den Kriterien der Good Clinical Practice (GCP) geplant und durchgeführt. Es lag eine Genehmigung der Ethikkommissionen der Studienzentren und der Arzneimittelzulassungsbehörde sowie eine Einverständniserklärung von allen Teilnehmern bzw. deren Erziehungsberechtigten vor.

Studienmedikation

Die vier getesteten Studienpräparate basierten auf der identischen, Cortison-freien Cremebasis als O/W-Emulsion (Gruppe D) und unterschieden sich in den Gruppen A–C nur durch den Zusatz von natürlichem Levomenol (0,3 g/100 g Creme) und/oder Heparin (20000 I.E./100 g Creme). Die Zubereitung der Gruppe A entsprach dem zugelassenen Arzneimittel Sensicutan® (Harras Pharma Curarina, Ch.-B.: 1/0708). Die vier Studienzubereitungen wurden vom gleichen Hersteller (Gehrlicher Pharmazeutische Extrakte GmbH, D-82547 Eurasburg) nach dem identischen validierten Verfahren hergestellt. Die Zubereitungen unterschieden sich nicht durch Aussehen, Geruch, Viskosität oder andere organoleptische Eigenschaften.

Studienparameter

Als Ausgangswerte für die Studie wurde der SCORAD-Index bestimmt. Als primärer Parameter der statistischen Auswertung wurde das Symptom Juckreiz aus Komponente C des SCORAD-Index herangezogen (Quantifizierung des Schweregrades auf einer visuellen Analogskala = VAS). Sekundäre Parameter waren der Gesamt-SCORAD-Index, die globale Bewertung der Wirksamkeit durch den Arzt mittels VAS, die unabhängige globale Bewertung der Wirksamkeit durch den Patienten (oder den gesetzlichen Vertreter) mittels einer verbalen Rating-Skala (VRS mit den fünf Stufen keine Wirksamkeit, gering, moderat, gut und sehr gut) und die Bewertung der globalen Verträglichkeit durch den Patienten auf einer 5-stufigen VRS (sehr schlecht, schlecht, moderat, gut, sehr gut). Unerwünschte Effekte waren zu dokumentieren und deskriptiv auszuwerten.

Als Statistiksoftware kam SPSS v.16.0 zum Einsatz. Mittels Kovarianz-Analyse (ANCOVA) wurde in der ITT-Population auf Unterschiede zwischen Gruppe A (Kombination) und den drei Referenzgruppen B–D geprüft.

Für die drei Hypothesenprüfungen (A vs. B, A vs. C und A vs. D) wurde nach dem Closed-Test-Prinzip das Signifikanzniveau mit $p=0,05$ festgelegt. Nichtparametrische Werte wurden mittels des Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Ergebnisse



Demografische Daten

In die Studie wurden 278 ambulante Patienten im Durchschnittsalter von $30,6 \pm 16,3$ Jahren (0,7–59 Jahre) eingeschlossen (ITT-Population). 101 Patienten waren männlich, 177 weiblich. Vier Patienten brachen die Studie vorzeitig ab: ein Patient der Heparin-Gruppe wegen schlechter Compliance und drei Patienten der Kontrollgruppe (je 1 × nicht wiedergekehrt, auf Bitten des Patienten bzw. wegen schlechter Compliance). Die Per Protocol (PP)-Population bestand daher aus insgesamt 274 Teilnehmern (79 in der Kombinationsgruppe A, 80 in der Levomenolgruppe B, 77 in der Heparin-Gruppe C und 38 in der Kontrollgruppe D).

76 (27,3%) der Teilnehmer waren jünger als 18 Jahre (● Tab. 1). Die beiden jüngsten Kinder (Kombinationsgruppe) waren 0,7 Jahre alt. Für Kinder bis zum Alter von 12 Jahren wurde eine eigene Subgruppenanalyse durchgeführt.

Wirksamkeit gegen Juckreiz

Die Ausprägung von Juckreiz wurde auf einer 100 mm langen VAS eingeschätzt. Der Juckreiz nahm bei den Teilnehmern der Gruppen A–C signifikant ab und verschlechterte sich leicht in der Kontrollgruppe D (● Abb. 1). Die deutlichste Verbesserung wurde mit der Kombination der beiden Wirkstoffe beobachtet. Der Behandlungserfolg mit der Kombination war nach 8 Wochen gegenüber allen Vergleichsgruppen signifikant besser ($p=1,07 \times 10^{-18}$ gegenüber Levomenol, $p=4,59 \times 10^{-9}$ gegenüber Heparin und $p=3,35 \times 10^{-9}$ gegenüber Kontrolle).

Das gleiche Ergebnis wurde auch in der Subgruppenanalyse mit Kindern im Alter bis zu 12 Jahren gefunden: Auch hier war die Kombination der Einzelstoffen und der Cremebasis signifikant überlegen ($p=0,024$, $0,044$ und $0,001$ für den Vergleich mit den Gruppen B–D). Die Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert betrug für die Kombination $30,13 \pm 2,95$ mm auf der VAS-Skala, mit der Cremebasis dagegen nur $7,59 \pm 3,64$ mm (Levomenol: $21,89 \pm 3,18$ mm; Heparin: $22,17 \pm 2,41$ mm).

Eine signifikante Überlegenheit der Kombination gegenüber den Einzelstoffen und Kontrolle wurde bereits zum Zeitpunkt der Zwischenuntersuchung nach 4 Wochen festgestellt ($p=2,15 \times 10^{-9}$ [B], $2,4 \times 10^{-4}$ [C] und $9,67 \times 10^{-11}$ [D]). Auch dies bestätigte sich in der Subgruppenanalyse an Kindern ($p=0,006$ [B], $0,048$ [C] und $0,003$ [D]).

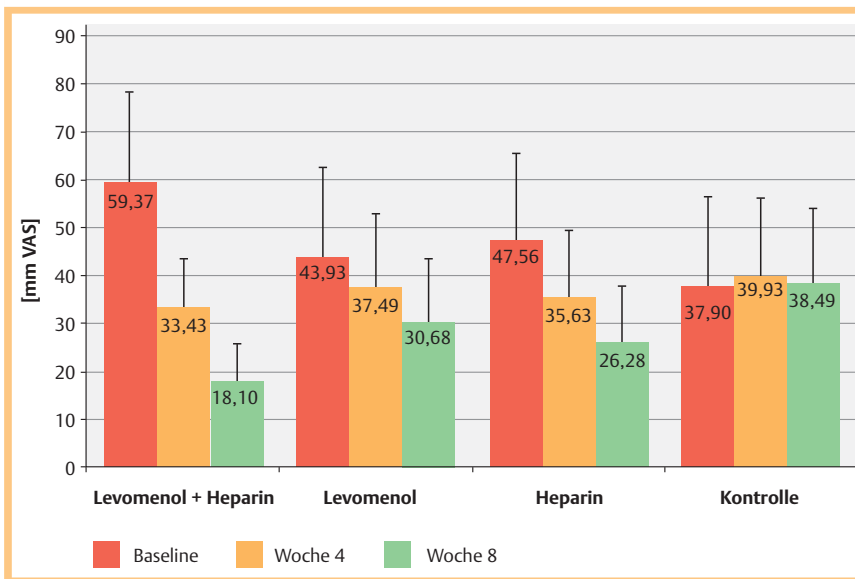


Abb. 1 Rückgang von Juckreiz [in mm VAS] 4 und 8 Wochen nach Studienbeginn im Vergleich der Ergebnisse des Kombinationspräparates (n = 79) mit Levomenol (n = 80), Heparin (n = 78) und wirkstofffreier Kontrolle (n = 41). Alle Gruppenvergleiche waren hoch signifikant (Covarianz-Analyse; $p < 10^{-8}$).

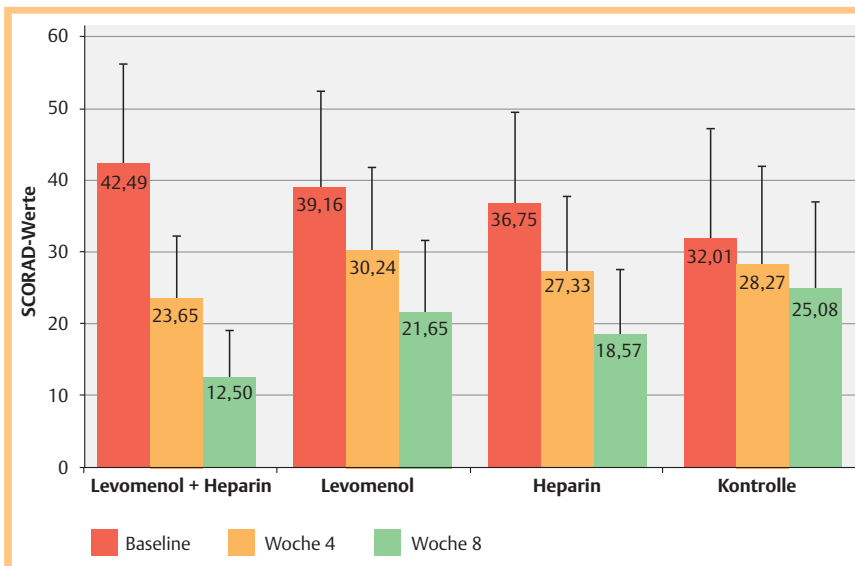


Abb. 2 Effekt auf den SCORAD-Index 4 und 8 Wochen nach Studienbeginn im Vergleich der Ergebnisse des Kombinationspräparates (n = 79) mit Levomenol (n = 80), Heparin (n = 78) und Kontrolle (n = 41). Alle Gruppenvergleiche waren hoch signifikant (Covarianz-Analyse; $p < 10^{-7}$).

SCORAD-Index

Verbesserungen des SCORAD-Index wurden in allen Gruppen beobachtet. Die größte Verbesserung gegenüber Ausgangswert ergab sich wieder in der Kombinationsgruppe ($-30,0 \pm 11,9$ mm), gefolgt von Heparin ($-18,2 \pm 10,0$ mm, $p = 6,93 \times 10^{-8}$) und Levomenol ($-17,5 \pm 10,0$ mm, $p = 5,84 \times 10^{-12}$), während die Verbesserung in der Kontrollgruppe mit $-6,9 \pm 6,6$ ($p = 9,50 \times 10^{-21}$) vergleichsweise gering blieb (● **Abb. 2**).

Auch in der Subgruppenanalyse für Kinder im Alter bis zu 12 Jahren war der Effekt auf den SCORAD-Index hochsignifikant ($p = 0,054$ [B], $0,003$ [C] und $0,001$ [D]). Das Alter der Patienten (Vergleich 0–6 Jahre versus 7–12 Jahre) hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Effekt.

Globale Bewertung der Wirksamkeit durch Patient und Arzt

Bei Abschluss der Studie erreichte der Anteil „guter“ bis „sehr guter“ Therapieergebnisse mit der Kombination 97% der Patienten, mit Heparin 78%, mit Levomenol 66% und in der Kontrollgruppe 41%. Bei der Betrachtung der Kinder von 0–12 Jahren lag der Anteil guter bis sehr guter Bewertungen bei 100% für

die Kombination, dagegen bei 42,9% für die Cremebasis ($p = 0,002$).

Die Unterschiede erwiesen sich bereits nach vier Wochen als statistisch hochsignifikant und verbesserten sich bis zum Zeitpunkt nach acht Wochen noch weiter (Mann-Whitney-Test; $p = 1,91 \times 10^{-7}$ bzw. $1,13 \times 10^{-10}$ [B], $2,75 \times 10^{-5}$ bzw. $1,36 \times 10^{-10}$ [C] und $1,46 \times 10^{-12}$ bzw. $6,86 \times 10^{-15}$ [D]). Die unabhängige Bewertung durch den Arzt mittels VAS stimmte mit der Bewertung durch den Patienten überein und bestätigte zudem den rascheren Eintritt des Effektes unter Kombinationsbehandlung (● **Abb. 3**). Auch hier erwiesen sich die Unterschiede im Vergleich der Kombination mit den anderen Gruppen als hochsignifikant (Mann-Whitney-Test; $p = 1,96 \times 10^{-9}$ bzw. $5,1 \times 10^{-13}$ [B], $4,4 \times 10^{-7}$ bzw. $3,4 \times 10^{-10}$ [C] und $3,1 \times 10^{-16}$ bzw. $1,1 \times 10^{-27}$ [D]). Die Betrachtung der Subgruppe mit Kindern im Alter von 0–12 Jahren bestätigte diese Befunde.

Anwendungssicherheit

Im Verlauf der 8-wöchigen Studie wurden keine unerwünschten Effekte festgestellt. Bei einem Patienten der Heparin-Gruppe wurde eine transiente Verstärkung des Juckreizes beobachtet, die

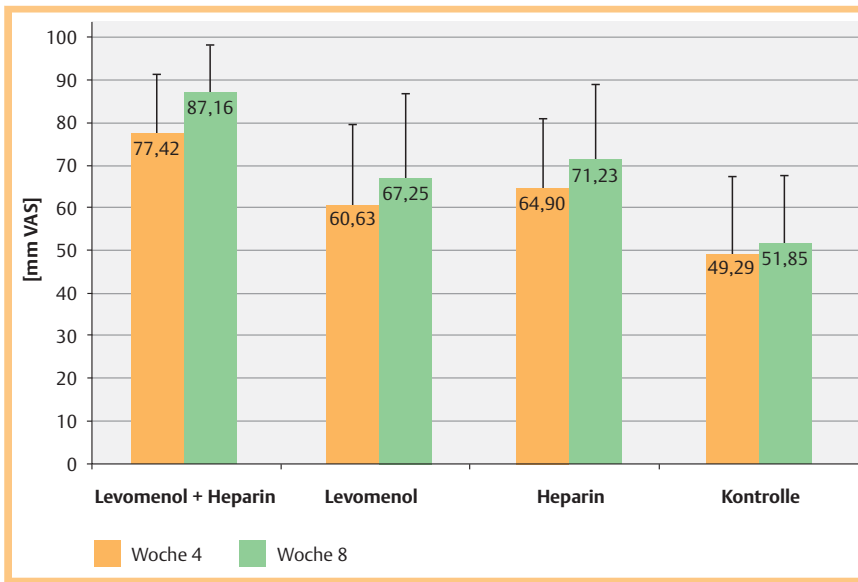


Abb. 3 Globale Beurteilung der Wirksamkeit nach 4 und 8 Wochen durch den Arzt (VAS). Vergleich der Ergebnisse des Kombinationspräparates (n = 79) mit Levomenol (n = 80), Heparin (n = 78) und Kontrolle (n = 41). Alle Gruppenvergleiche waren hoch signifikant (Mann-Whitney-Test; $p < 10^{-7}$).

nach Einschätzung der Prüfarzte im Zusammenhang mit der Neurodermitis, nicht aber mit der Medikation stand. Entsprechend bewerteten mehr als 88% der Patienten die Verträglichkeit der Medikation aus Gruppen A–C als „gut“ bis „sehr gut“, wobei sich für die Kombination im Gruppenvergleich zu beiden Prüfzeitpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil ergab (Mann-Whitney-Test; $p = 1,5 \times 10^{-3}$ bzw. 6×10^{-5} für den Vergleich mit Heparin, $p = 1,5 \times 10^{-4}$ bzw. 8×10^{-6} für den Vergleich mit Levomenol und $p = 1,7 \times 10^{-9}$ bzw. $2,3 \times 10^{-14}$ für den Vergleich mit Kontrolle). Bei den Kindern im Alter von 0–12 Jahren wurde die Verträglichkeit der Kombination wie auch der Cremebasis bei 100% der Teilnehmer als gut bis sehr gut eingeschätzt.

Diskussion

Die Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit der topischen Levomenol/Heparin-Kombination bei Ekzemen und Pruritus. Darüber hinaus bietet das Resultat eine rationale und statistisch nachvollziehbare Begründung für die klinische Sinnhaftigkeit der Kombination sowie deren Anwendbarkeit bei Kindern jeder Altersstufe. Für die Kombination der Wirkstoffe (Gruppe A) ergab sich im Vergleich zur wirkstofffreien Kontrolle (Gruppe D) in der Gesamtpopulation nach 8 Wochen eine Reduktion der Juckreizintensität um 24,3 mm auf der VAS. Im Vergleich von Gruppe A mit der Levomenolgruppe (Gruppe B) lag der rechnerische Vorteil der Kombination bei 15,9 mm, für Heparin (Gruppe C) bei 9,7 mm (Berechnung per ANCOVA mit adjustierten Basiswerten). Die Addition der Differenzen für die Einzelsubstanzen ergibt somit einen Gesamteffekt, der in der Größenordnung des Effektes der Kombination liegt, und bestätigt damit additive Effekte der beiden Einzelsubstanzen. Dies steht auch im Einklang mit der Betrachtung der SCORAD-Indexwerte.

Für die Anwendung der VAS zur Beurteilung von Schmerz wurden Differenzen von 6–10 mm als klinisch relevant erachtet [11–14]. Die gegenüber der wirkstofffreien Kontrolle gemessene Gesamtdifferenz von rund einem Viertel der Skalenlänge ist für die Patienten deutlich spürbar und klinisch relevant. Im Falle des Effektes der Kombinationscreme mit Heparin und Levomenol lagen die Unterschiede zu den Monozubereitungen nach vier Wochen bei 6–10 mm und nach acht Wochen bei 10–16 mm.

Für beide Visiten kann von einem für den Patienten spürbaren und klinisch relevanten Vorteil der Kombination ausgegangen werden, während die Effekte der Monopräparate zum Zeitpunkt 4 Wochen noch im Grenzbereich der klinischen Relevanz lagen. Die Beobachtungen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit sprechen für den sicheren und wirksamen klinischen Einsatz der Kombination aus Levomenol und Heparin, und explizit auch für die Anwendung an Kindern und Jugendlichen.

Die in dieser Studie bestätigten antiallergischen, antientzündlichen und wundheilenden Effekte von Levomenol und Heparin würden deren Einsatz in Form von Dermatika nicht auf Patienten mit Dermatitis atopica beschränken, sondern eine Anwendung bei allen Formen kutaner Allergien, trockener Ekzeme und Pruritus nahelegen, z. B. auch bei Kälteekzemen im Winter oder Insektenstichen. Die Kombination ist dabei den beiden Einzelwirkstoffen überlegen.

Interessenkonflikt: Die klinische Studie wurde durch Drittmittel des Unternehmens Harras Pharma gefördert. Durchführung, Auswertung und Publikation erfolgen jedoch in der Verantwortung des Studienleiters.

Abstract

Additive Effect of Heparin and Levomenol Against Atopic Dermatitis

Background: The aim of the controlled double-blind trial in patients with atopic dermatitis was the evaluation of efficacy of the combination of levomenol and heparin compared to the two single active substances alone and the cream base.

Patients and Methods: 278 patients were randomized to four groups: 79 patients were treated with a combination preparation from levomenol and heparin, 80 with levomenol alone, 78 with heparin alone, and 41 with the cream base without active substances. The cream was applied twice daily for 8 weeks. Efficacy criteria were the severity of pruritus (visual analogue scale) and the SCORAD index as well as the overall assessment of efficacy and tolerance by the physician and patient.

Results: The improvement of pruritus and SCORAD values in the

combination preparation group was significantly superior compared to all other groups (ANCOVA, $p < 7 \times 10^{-8}$). The improvement of pruritus under treatment with the combination approximately corresponded to the cumulative effect of the two single active substances.

Conclusion: The combination of levomenol and heparin proved to be significantly more efficacious against pruritus and inflamed skin than preparations of the single components.

Literatur

- 1 Hempel B, Hirschelmann R. Kamille. Entzündungshemmende Wirkung von Inhaltsstoffen und Zubereitungen in vivo. Dt Apoth Ztg 1998; 138: 4237–4242
- 2 Jakovlev V, Isaac O, Thiemer K, Kunde R. Pharmakologische Untersuchungen von Kamillen-Inhaltsstoffen. II. Neue Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung des (-)- α -Bisabolols und der Bisabololoxide. Planta Med 1979; 35: 125–140
- 3 Raake W. Vergleich der antiphlogistischen Wirkung von Mucopolysaccharididpolyschwefelsäureester-Salben mit heparinhaltigen Salben im UV-Erythem-Test. Arzneimittelforschung 1984; 34: 449–451
- 4 Rudolph C, Tauschel HD. Untersuchungen zur percutanen Wirksamkeit einer Heparin-Allantoin-Dexpanthenol-Kombination in spezieller Salbengrundlage. Arzneimittelforschung 1984; 34: 1766–1768
- 5 Denda M, Nakanishi K, Kumazawa N. Topical application of ionic polymers affects skin permeability barrier homeostasis. Skin Pharmacol Physiol 2005; 18: 36–41
- 6 Dragani L, Colozzi A, Schiavone C, Oblatter G, Celiberti V, Radico S, Vecchiet L. L'associazione Eparina-Glucuronilglucosaminoglicano per uso topico. Valutazione degli effetti terapeutici nel danno muscolare sperimentale indotto e nella traumatologia minore da sport. Minerva Med 1989; 80: 397–403
- 7 Diamant Z, Timmers MC, van der Veen H, Page CP, van der Meer FJ, Sterk PJ. Effect of inhaled heparin on allergen-induced early and late asthmatic responses in patients with atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153 (6 Pt 1): 1790–1795
- 8 Dockhorn RJ. Topical heparin in the treatment of eczema. Ann Allergy 1970; 28: 573–579
- 9 Dougherty TF, Dolowitz DA. Physiologic actions of heparin not related to blood clotting. Am J Cardiol 1964; 14: 18–24
- 10 Arenberger P, Buchvald J. Evaluation of efficacy and safety of a cream with levomenol and heparin in patients with atopic eczema: Placebo-controlled clinical double blind study. Ref Vyb Dermatovenerol 2005; 47: 18–21
- 11 Eberle E, Ottillinger B. Clinically relevant change and clinically relevant difference in knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 1999; 7: 502–503
- 12 Ehrlich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. J Rheumatol 2000; 27: 2635–2641
- 13 Kelly AM. Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain? Acad Emerg Med 1998; 5: 1086–1090
- 14 Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. J Rheumatol 1993; 20: 557–560