

M. Puschmann¹
A. Melzer¹
J. Welzel²

Großflächige Behandlung juckender, sebestatischer Dermatosen mit einer Polidocanol-Urea-Kombination

Extensive Treatment of Itching, Dry Dermatoses with a Polidocanol-Urea-Combination

Zusammenfassung

In doppelblinden, randomisierten, klinischen Vergleichsstudien wurde eine im Handel befindliche Polidocanol-Urea-Creme im Vergleich mit einer neuen Lotion-Formulierung, die zur großflächigen Anwendung entwickelt wurde, getestet. Die Untersuchungen erfolgten an 19 hautgesunden Probanden und 30 Patienten mit atopischer Dermatitis, die juckende, trockene Haut hatten. Die Ergebnisse bestätigen für die Creme- und für die Lotion-Zubereitung eine sehr gute Hautverträglichkeit, eine signifikante Erhöhung der Hautfeuchtigkeit und der Hautfettung sowie eine schnell einsetzende juckreizlindernde Wirkung. Beide Produkte sind hochwirksam im Rahmen der Behandlung juckender und trockener Haut atopischer Patienten.

Abstract

An established commercial cream containing polidocanol and urea has been tested in double-blind, randomised clinical studies, in comparison with a new lotion formulation, that has been developed for extensive treatment of the whole body. The studies were carried out in 19 healthy volunteers and 30 atopic eczema patients with itching and dry skin. The results show that the cream and the lotion have very good skin tolerance, significantly increased skin moisture and skin lipids and have fast-onset anti-itching efficacy. Both products are highly effective for the treatment of itching and dry skin of patients with atopic eczema.

Einleitung

Trockene Haut, die mit Rauigkeit, Sprödigkeit, Schuppung, Spannungsgefühl und in der Regel mit quälendem Juckreiz verbunden ist, stellt das Leitsymbol zahlreicher Dermatosen dar, wie atopisches Ekzem, chronisches Kontaktekzem, Exsikkationsekzem und Alterspruritus. Ursachen für trockene Haut sind die Verminderung von Feuchtigkeit und Lipiden im Sinne einer gestörten Hautbarriere. Daneben tritt meistens z.T. massiver Juckreiz auf, der reflexartiges Kratzen hervorruft, so dass die Haut verletzt werden kann und Hautentzündungen die Folge sind. Darüber hinaus kann Pruritus auch im Rahmen systemischer Erkrankungen auftreten. Die Ätiologie und Pathogenese dieses generalisierten Pruritus ist bislang nicht vollständig geklärt.

Das Krankheitsbild der Ekzeme ist für die Patienten äußerst belastend. Es bestehen ein hoher Leidensdruck und ein nachweislicher Krankheitswert. In der akut-entzündlichen Phase der genannten Hauterkrankungen werden häufig extern Glukokortikoide eingesetzt. Wegen des beträchtlichen Nebenwirkungspotentials bei wiederholter und insbesondere langfristiger Anwendung sind Glukokortikoidexterna jedoch nicht für die Daueranwendung der genannten Dermatosen geeignet. Der chronische Verlauf erfordert eine sachgerechte und zielgerichtete Therapie auch im akut-entzündlichen Stadium der Erkrankung. Die Harnstoff-Polidocanol-Zubereitung gleicht den krankheitsbedingten Mangel an Feuchtigkeit und Hautfett aus und greift spezifisch in die Entstehung des begleitenden Juckreizes ein. Das Hinauszögern der Ekzemschübe bedeutet für den Patienten eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität.

Institutsangaben

¹ HERMAL, Reinbek

² Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Lübeck (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.H. Wolff)

Korrespondenzadresse

Dr. M. Puschmann · HERMAL Kurt Herrmann GmbH & Co · Scholtzstraße 3 · 21465 Reinbek

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 77–81 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

Bei den beiden Prüfpräparaten¹ handelt es sich um zugelassene Arzneimittel, welche als Wirkstoffe 3 % Polidocanol und 5 % Urea enthalten. Weitere Bestandteile sind gereinigtes Wasser, Octyldodecanol, Polydimethylphenylsiloxan, Stearinpalmitinsäure, Dimeticon, Glycerol, dickflüssiges Paraffin, Hexadecylpalmitat, Polysorbat 40, Carbomer, Benzylalkohol und Trometamol. Beide Formulierungen, die sich nur in den Carbomeren unterscheiden, sind O/W-Emulsionstypen. Die Grundlage besteht zu 25 % aus einer lipophilen und zu 75 % aus einer hydrophilen Phase. Die Wirkstoffe der beiden Kombinationspräparate sind speziell für die Behandlung juckender und trockener Haut ausgewählt und als Kombination entwickelt worden. Sie werden bei Dermatosen mit Seborrhoe und Pruritus eingesetzt.

Die Creme wurde für kleinflächige Hautareale konzipiert. Der therapeutische Nutzen des Präparates ist in klinisch-experimentellen Studien dokumentiert [1–4]. Diese Polidocanol-Urea-Kombination hat sich in Deutschland als meist verordnetes topisches Arzneimittel zur Therapie des Pruritus etabliert.

Dermatologen und Patienten wünschen daneben auch eine Formulierung zur Behandlung größerer Körperareale. Aus diesem Grunde wurde eine gut verteilbare Lotion mit den gleichen Wirkstoffen speziell für die Therapie des gesamten Körpers entwickelt.

Ziel der vorliegenden klinischen Vergleichsstudie war eine Prüfung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit dieser neuen Polidocanol-Urea-Zubereitung im Vergleich mit der Creme-Formulierung.

Material und Methoden

Probanden/Patienten und Prüfpräparate

In einer doppelblinden, randomisierten, klinisch-experimentellen Vergleichsstudie wurden die beiden Prüfpräparate auf Verträglichkeit und auf Wirksamkeit geprüft.

Die klinisch-experimentellen Studien wurden nach den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (§§ 40 und 41) und den ICH-GCP-Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der europäischen Gemeinschaft von 1990 durchgeführt. Die Prüfpläne wurden von der zuständigen Ethik-Kommission geprüft und genehmigt.

20 hautgesunde Probanden und 34 Atopiker mit juckender, trockener Haut nahmen an den klinischen Studien teil. Fünf Teilnehmer beendeten die Studie vorzeitig aus von der Behandlung unabhängigen Gründen, so dass die Daten von 19 Probanden bzw. 30 atopischen Patienten in die Auswertung eingingen.

Geprüft wurden zwei Arzneimittel: eine Creme- und eine Lotion-Zubereitung, die je 3 % Polidocanol und 5 % Urea enthalten.

¹ Optiderm Creme und Optiderm Lotion, Hermal, Reinbek

Hautverträglichkeit

Im Patch-Test wurden die beiden Prüfpräparate sowie zwei Kontrollen (Positivkontrolle: 0,1 % Natriumlaurylsulfat/NaLS und Negativkontrolle: unbehandelt, leere Kammer) auf Hautverträglichkeit (okklusive Applikation über 4 Tage zu 23 h, Unterarminnenseiten) an 20 hautgesunden Probanden (Alter: 25–56 Jahre) geprüft. Vor der Untersuchung und am 5. und 8. Tag (1 h nach Entfernen der Kammern) erfolgte die Bewertung der Prüfareale in Form eines visuellen Score (Rötung und Trockenheit mittels 3+Skala), durch Bestimmung des transepidermalen Wasserverlusts (Tewameter, Courage u. Khazaka) und durch Bestimmung der Hautrötung mittels Chromametrie (Chromameter, Minolta).

Juckreiz/Hautfeuchtigkeit/Hautfettung

Im Anwendungstest über 14 Tage wurden beide Prüfpräparate (2 × tgl. Selbstbehandlung) auf Wirksamkeit an 34 Atopikern (Alter: 23–59 Jahre) geprüft. Es wurden zwei gegenüberliegende, gleich befallene Areale mit gleicher Hautbeschaffenheit im Hinblick auf Trockenheit und Schuppung ausgewählt. Vor der Untersuchung, 1 und 2 h nach Applikation (nur Juckreiz-Bewertung) und am 7. und 14. Tag (jeweils 6 h nach der morgendlichen Behandlung) erfolgte eine Bewertung der Hautfeuchtigkeit mittels Corneometrie (Corneometer, Courage u. Khazaka), der Hautfettung mittels Sebumetrie (Sebumeter, Courage u. Khazaka) und des Juckreizes subjektiv mittels Visual Analog Scale (VAS: 0 = kein Juckreiz bis 10 = sehr starker Juckreiz).

Auswertung und Statistik

In den beiden vorgestellten klinischen Untersuchungen wurden die beiden Formulierungen Creme und Lotion statistisch auf Gleichheit im Hinblick auf Hautverträglichkeit, Hautfeuchtigkeit, Hautfettung und Juckreiz geprüft. Es wurde erwartet, dass sich keine Unterschiede in der Verträglichkeit und Wirksamkeit zwischen beiden Prüfpräparaten ergeben. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgt mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben.

Ergebnisse

Hautverträglichkeit

Im Patchtest auf Hautverträglichkeit zeigt die visuelle Bewertung nach Applikation beider Prüfpräparate sowie erwartungsgemäß das Leerfeld keinerlei Irritationen, dagegen weist die Positivkontrolle NaLS, wie zu erwarten, erhöhte Rötungs- und Trockenheits-Werte auf (Tab. 1). Auch TEWL-Messung und Chromametrie zeigen erwartungsgemäß für NaLS signifikant höhere Werte vs. vorher und unbehandelt. Das unbehandelte Feld (leere Kammer) und die beiden Prüfpräparate zeigen sehr geringe, nicht signifikante TEWL-Erhöhungen vs. vorher, die auf die Okklusion zurückzuführen sind. Gegenüber NaLS sind die Werte jedoch signifikant geringer.

Die Hautverträglichkeit der beiden Prüfpräparate ist als sehr gut zu bezeichnen. Zwischen beiden Formulierungen sind keine signifikanten Unterschiede zu beobachten.

Tab. 1 Hautverträglichkeit

| Präparat | vorher | | 5. Tag | | 8. Tag | |
|----------------------------|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Rötung | Trockenheit | Rötung | Trockenheit | Rötung | Trockenheit |
| Lotion | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Creme | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Na-Laurylsulfat (0,1 %) | 0 | 0 | 0,37 ± 0,40 | 0,34 ± 0,36 | 0,63 ± 0,28 | 0,68 ± 0,45 |
| unbehandelt (leere Kammer) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Hautirritationen im modifizierten Duhring-Klammer-Test an gesunden Probanden (n = 19), Bewertung der Rötung und Trockenheit mittels 3+Skala; Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung.

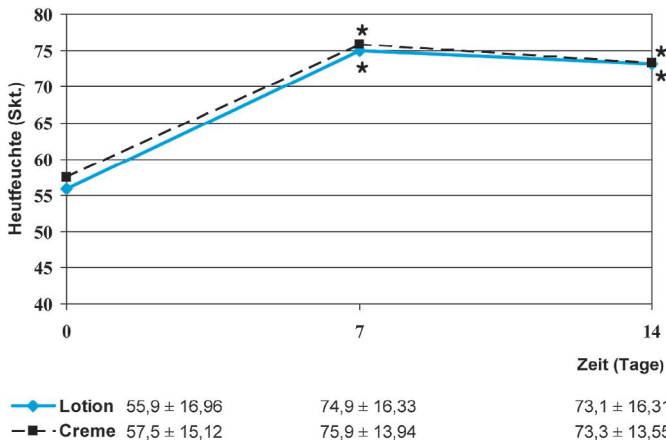


Abb. 1 **Hautfeuchtigkeit** (zeitlicher Verlauf nach Applikation der Prüfpräparate an Patienten mit atopischem Ekzem (n = 30). Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung (Corneometrie).

* Signifikante Unterschiede vs. vorher.

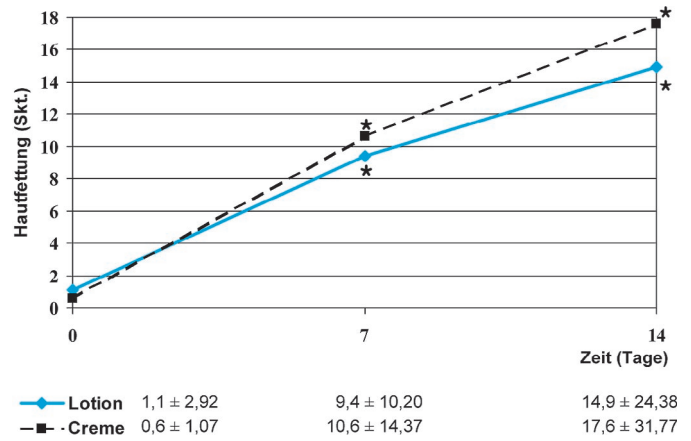


Abb. 2 **Hautfettung** (zeitlicher Verlauf nach Applikation der Prüfpräparate an Patienten mit atopischem Ekzem (n = 30). Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung (Sebumetrie).

* Signifikante Unterschiede vs. vorher.

Juckreiz/Hautfeuchtigkeit/Hautfettung

Im Anwendungstest über 2 Wochen zeigen beide Prüfpräparate über den gesamten Behandlungszeitraum eine signifikante Erhöhung der Hautfeuchte (Abb. 1) und eine signifikante Erhöhung des Sebumgehaltes (Abb. 2) im Vergleich zum Ausgangsbefund ($p < 0,05$). Wie erwartet, ist zwischen beiden Präparaten kein Unterschied festzustellen.

Eine signifikante Juckreizlinderung konnte für beide Prüfpräparate über die gesamte Testperiode zu allen Messzeiten vs. vorher ($p < 0,05$) beobachtet werden (Abb. 3). Bereits 1 und 2 Stunden nach Applikation ist eine signifikante Verminderung des Juckreizes im Vergleich zum Ausgangsbefund ($p < 0,05$) festzustellen. Damit ist ein schneller Wirkeintritt im Hinblick auf die juckreizlindernde Wirkung beider Präparate belegt. Absolut keinen Juckreiz mehr verspürten die Patienten nach 1 und 2 Wochen im Sinne einer Juckreizstillung. Zwischen beiden Präparaten sind über den gesamten Behandlungszeitraum keine signifikanten Unterschiede zu beobachten.

In beiden klinischen Studien traten keine Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse auf.

Zusammenfassend konnte nachgewiesen werden, dass die beiden Polidocanol- und Urea-haltigen Formulierungen Creme und Lotion eine hochwirksame Behandlung juckender, trockener

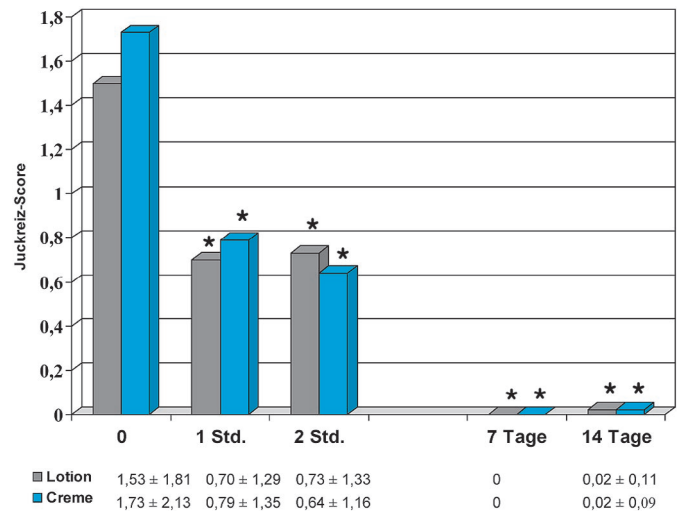


Abb. 3 **Juckreizlinderung** (zeitlicher Verlauf vor und nach Applikation der Prüfpräparate an Patienten mit atopischem Ekzem, die juckende und trockene Haut haben (n = 30). Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung (VAS von 0 bis 10).

* Signifikante Unterschiede vs. vorher.

Haut atopischer Patienten ermöglichen, bei der ein juckreizlindernder und hydratisierender Effekt erforderlich ist.

Diskussion

Urea wird seit über 50 Jahren zur externen Behandlung in der Dermatologie eingesetzt. Dem Harnstoff werden proteolytische, wasserbindende, penetrationsfördernde, epidermisverdünnende, juckreizstillende und antimikrobielle Eigenschaften zugeschrieben, wobei zweifelsfrei der hydratisierende Effekt die wichtigste Harnstoffwirkung darstellt [5–12]. Urea ist in der Epidermis zu ca. 1% enthalten und gilt als wesentlicher Bestandteil der natürlichen Feuchthaltefaktoren der menschlichen Haut (Natural moisturizing factors, NMF). Der Wassergehalt der Haut ist für die Weichheit und plastische Verformbarkeit des Stratum corneum von entscheidender Bedeutung. Sinkt er deutlich unter 10% ab, so ergibt sich das Bild der trockenen Haut, die ihre natürliche Barrierefunktion nicht mehr erfüllen kann. Die Bedeutung von Urea für das Wasserbindungsvermögen der Hornschicht und damit eine glatte, geschmeidige Haut wird anhand von Harnstoffbestimmungen, die bei verschiedenen trockenen Hauterkrankungen in den letzten Jahren durchgeführt wurden, deutlich [13,14]. Dabei zeigte sich, dass die physiologischen Harnstoffkonzentrationen besonders beim atopischen Ekzem deutlich vermindert ist. In ekzematisierter Haut ist der Harnstoffgehalt um 85%, in klinisch unauffälliger Haut des Neurodermitikers noch um 70% reduziert. Diese Ergebnisse untermauern die Bedeutung der externen Harnstoffapplikation bei trockener Haut bzw. Hauterkrankungen wie atopisches Ekzem im Sinne einer Substitution.

Die Behandlung mit Harnstoffpräparaten sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen ist heute im Rahmen der Basis- oder Intervallbehandlung verschiedener trockener Hauterkrankungen etabliert. Grundsätzlich erfolgt die Basistherapie mit harnstoffhaltigen Externa bei allen trockenen Hautzuständen, wie z.B. atopischem Ekzem und Exsikkationsekzem.

Im Hinblick auf eine Feuchtigkeitserhöhung können Dermatika mit einer Konzentration von 5% Harnstoff als optimal hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit angesehen werden. Die Polidocanol-Urea-Kombination wurde daher gezielt mit einer 5%igen Harnstoffkonzentration entwickelt. Die Konzentration ist nachweislich therapeutisch wirksam [25,26].

Polidocanol, chemisch ein Hydroxypolyethoxyldodecan, wird seit über 50 Jahren als Oberflächenanästhetikum eingesetzt. Die Einsatzgebiete reichen von der Varizenverödung über Mundschleimhautpräparate bis hin zur Behandlung pruriginöser, sebostatischer Haut [15–19]. Polidocanol erweist sich als besonders wirksam in der Lokalanästhesie und hat zudem antipruriginöse Eigenschaften. Eine effiziente antipruriginöse Wirkung und der therapeutische Nutzen von Polidocanol als arzneilich wirksamer Bestandteil in Polidocanol-Urea-Kombinationen konnte in klinisch-experimentellen Untersuchungen hinreichend dokumentiert werden [1,3,20–24].

In den vorgestellten Untersuchungen wurden die Polidocanol-Urea-Kombinationen im Hinblick auf Hautverträglichkeit, -feuchtigkeit, Hautfettung und Juckreiz geprüft. Zur direkten oder indirekten Bewertung der trockenen Haut steht dabei neben den sichtbaren und fühlbaren klinischen Zeichen eine Reihe von nicht-invasiven Methoden zur Verfügung. Hierzu zählen unter anderem die Messung der Hydratation mittels Corneometrie und der Hautfettung mittels Sebumetrie sowie die Beurteilung der Barrierefunktion durch Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL).

Dagegen ist der Juckreiz ein subjektives Symptom, welches durch bio- oder physikalische Methoden nicht überprüft werden kann. Objektive Methoden zur Juckreiz-Bestimmung liegen daher nicht vor. Es werden experimentelle und klinische Modelle beschrieben, um Juckreiz zu beurteilen. Während bei den experimentellen Methoden eine Juckreiz-Stimulation auf chemischem (z.B. Histamin, compound 48/80 u.ä.), mechanischem (Druck, Reizborsten u.ä.), elektrischem oder thermischem (Hitze) Wege erzeugt wird, benutzt man bei den klinischen Methoden die subjektive Bewertung seitens der Patienten mit atopischer Dermatitis. Dabei erfolgt die Bewertung mittels Fragebogen (Farbquadrat-Test, Ordinal Scale oder Visual Analog Scale/VAS). In der vorliegenden Untersuchung wurde die VAS-Methode herangezogen, welche als besonders praxisnah gilt.

Mittels dieser subjektiven Bewertung konnte für beide Polidocanol-Harnstoff-Kombinationen eine rasche juckreizlindernde Wirkung dokumentiert werden. Sicherlich ist grundsätzlich eine kausale Therapie der dem Pruritus zugrundeliegenden Erkrankung zu fordern, aber auch Pruritus unklarer Genese oder einer nicht therapierbaren Ursache erfordert eine wirksame symptomatische Therapie. Die Kombination des Oberflächenanästhetikums Polidocanol mit Harnstoff ermöglicht eine deutliche Verminderung des Juckreizes sowie eine unterstützende Weiter- und Nachbehandlung juckender, trockener Dermatosen.

Die Anwendung der Harnstoff-Polidocanol-Kombination bietet einen hohen Patientennutzen, da die häufig quälenden Symptome wie Hauttrockenheit und Juckreiz schnell, effizient und nachhaltig behandelt werden. Die regelmäßige Anwendung der Kombination führt zur Stabilisierung trockener, juckender Dermatosen und damit zu verlängerten schubfreien Intervallen. Der Wirkmechanismus der einzelnen Komponenten ist selektiv und spezifisch auf die unterschiedlichen Symptome gerichtet.

Aufgrund der hier vorgestellten Ergebnisse kann die neue Polidocanol-Harnstoff-Lotion als wirksames und gut verträgliches Therapeutikum im Rahmen der Behandlung juckender, sebostatischer Hautzustände bezeichnet werden. Im Mittelpunkt steht sicherlich die rasche Juckreizlinderung bzw. Juckreizstillung welche für die betroffenen Patienten von großem Nutzen ist. Die Lotion erwies sich als ebenso wirksam und verträglich wie die seit vielen Jahren bewährte Creme-Formulierung, so dass jetzt ein Präparat für die großflächige Anwendung zur Verfügung steht.

Literatur

- ¹ Puschmann M. Experimentelle Untersuchungsergebnisse zur Juckreizlinderung, zur Hautfettung und zur Hautverträglichkeit einer Harnstoff- und Polidocanol-haltigen Zubereitung. *Akt Dermatol* 1992; 18: 224–228
- ² Puschmann M, Reinelt D, Schmersahl P. Verbesserung der Hautfeuchte und des Hautreliefs bei atopischer Dermatitis. *Dt Derm* 1992; 8: 1138–1143
- ³ Puschmann M, Biltz H, Nissen H-P. Neue Behandlungsmöglichkeit juckender, trockener Dermatosen mit einer lipidreichen Polidocanol-Urea-Kombination. *Dt Derm* 1999; 47: 638–641
- ⁴ Puschmann M, Kämmerer R, Wolff HH, Welzel J. Antibakterielle Wirkung einer Polidocanol-Urea-Kombination. *ÄP Derm* 1999; 5: 25–26
- ⁵ Wohlrab W. Bedeutung von Harnstoff in der externen Therapie. *Hautarzt* 1989; 40: 35–41
- ⁶ Wohlrab W. Harnstoff – ein bewährter Wirkstoff in der Dermatologie und Kosmetik. *Pharm Z* 1992; 137: 2484–2489
- ⁷ Wohlrab W. Harnstoff in der Dermatologie. *DAZ* 1996; 136: 16–21
- ⁸ Wohlrab W. Behandlung trockener Dermatosen. *Sonderbeilage April. Der Kassenarzt* 1997; 17: 1–6
- ⁹ Stüttgen G. Harnstoff zur lokalen Behandlung von Dermatosen. *Dermatol Monschr* 1992; 178: 5–9
- ¹⁰ Raab W. Harnstoff in der Dermatologie. *TW Dermatol* 1993; 23: 257–269
- ¹¹ Proksch E. Harnstoff in der Dermatologie. *Dtsch Med Wschr* 1994; 119: 1126–1130
- ¹² Müller KH, Pflugshaupt C. Harnstoff in der Dermatologie. *H+G* 1999; 74: 732–741
- ¹³ Wellner K, Fiedler G, Wohlrab W. Untersuchungen zum Harnstoffgehalt in der Hornschicht bei Neurodermitis. *Z Hautkr* 1992; 67: 648–650
- ¹⁴ Wellner K, Fiedler G, Wohlrab W. Untersuchungen zum Harnstoffgehalt in der Hornschicht bei Psoriasis. *Z Hautkr* 1993; 68: 102–104
- ¹⁵ Soehring K, Frahm M, Mletzko K. Beiträge zur Pharmakologie der Alkyl-Polyäthylenoxyderivate. IV: Lokalanalgetische Wirkungen und Bemerkungen zur vergleichenden Auswertung leitungshemmender Substanzen. *Arch Int Pharmacodyn* 1952; 91: 112–129
- ¹⁶ Siems KJ, Soehring K. Die Ausschaltung sensibler Nerven durch peridurale und paravertebrale Injektion von Alkylpolyäthylenoxydäthern bei Meerschweinchen. *Arzneim-forsch* 1952; 2: 109–111
- ¹⁷ Berberian DA, Gorman WG, Drobeck HP, Coulston F, Slighter RP. The toxicology and biological properties of laureth 9 – a polyoxyethylene laurylether, a new spermicidal agent. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965; 7: 206–214
- ¹⁸ Goldman PM. Polidocanol (Aethoxysklerol) for Sclerotherapy of Superficial Venules and Teleangiectasias. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 204–209
- ¹⁹ Matthies C. Polidocanol – ein sicherer Wirkstoff in der Dermatologie. *Dt Dermatol* 1993; 5: 542
- ²⁰ Vieluf D, Matthies C, Ring J. Trockene, juckende Haut – ihre Behandlung mit einer neuen Polidocanol-Harnstoff-Zubereitung. *Z Hautkr* 1992; 67: 816–821
- ²¹ Weimer J, Matthies C. Neue „topische Alternative“ nach Kortikoiden bei trockener Haut und Juckreiz. *TW Dermatol* 1992; 22: 434–438
- ²² Schöpf E. Erscheinungsbilder trockener, juckender Dermatosen und die Behandlung mit einer neuen, harnstoff- und polidocanolhaltigen Creme. *Haut* 1992; 6: 1–7
- ²³ Hauss H, Proppe A, Matthies C. Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung von trockener, juckender Haut mit einer Zubereitung aus Harnstoff und Polidocanol sowie mit einer Linolsäure-haltigen Fettcreme. *Dermatosen* 1993; 41: 184–188
- ²⁴ Freitag G, Höppner T. Results of a postmarketing drug monitoring survey with a polidocanol-urea preparation for dry, itching skin. *Curr Med Res Opin* 1997; 13: 529–537
- ²⁵ Gloor M, Schermer S, Gehring W. Ist eine Kombination von Harnstoff und Glycerin in Externagrundlagen sinnvoll? *H + G* 1997; 7: 509–514
- ²⁶ Fluhr JW, Vrzak G, Gloor M. Hydratisierender und die Steroidpenetration modifizierender Effekt von Harnstoff und Glycerin in Abhängigkeit von der verwendeten Grundlage. *H + G* 1998; 4: 210–214