

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1 Klinische Untersuchungsergebnisse**

Beide Behandlungsgruppen zeigten eine vergleichbare Variabilität in Bezug auf den Fitzpatrick-Lichttyp, Anzahl, Form und histologischen Ausprägungsgrad sowie vorab erhaltener Behandlung der aktinischen Keratosen. Kein Teilnehmer wies zu Beginn der Studie einen klinischen Grad III der aktinischen Keratosen auf. Die 10 Teilnehmer der Gruppe A (Tabelle 3) starteten an Tag 0 mit insgesamt 82 Läsionen (68% davon Grad I und 32% davon Grad II), d.h. durchschnittlich 8,2 Läsionen pro Teilnehmer (SA=1,39), und beendeten die Studie an Tag 240 mit insgesamt einer Läsion des Grades I, d.h. 0,1 Läsionen pro Teilnehmer (SA=0,31). Die 10 Teilnehmer der Gruppe B (Tabelle 4) starteten an Tag 0 mit insgesamt 82 Läsionen (66% davon Grad I und 34 % davon Grad II), d.h. durchschnittlich 8,2 Läsionen pro Teilnehmer (SA=1,61), und neun Teilnehmer beendeten die Studie an Tag 240 mit insgesamt 5 Läsionen (sämtliche Läsionen waren vom Grad I), also durchschnittlich 0,55 Läsionen pro Teilnehmer (SA=1,66). Ein Studienteilnehmer der Gruppe B wurde auf eigenen Wunsch nach Visite 1 aus der Studie ausgeschlossen. In Gruppe A zeigten an Tag 240 90% der Teilnehmer klinisch eine komplette Heilung der aktinischen Keratosen. In Gruppe B zeigten an Tag 240 nur 88% der Teilnehmer klinisch eine komplette Heilung der aktinischen Keratosen. Lediglich ein Patient der Gruppe B zeigte eine Persistenz von insgesamt fünf Läsionen. (Abbildung 4)

	durchschnittliche Zahl aktinischer Keratosen	gesamte Zahl aktinischer Keratosen		
	Grad I-III	Grad I	Grad II	Grad III
Visite 1	8,2	56	26	0
Visite 2	1,9	17	2	0
Visite 3	0,2	2	0	0
Visite 4	0,4	3	1	0
Visite 5	0,1	1	0	0

Tabelle 3: Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in Gruppe A im Untersuchungsareal

	durchschnittliche Zahl aktinischer Keratosen	gesamte Zahl aktinischer Keratosen		
	Grad I-III	Grad I	Grad II	Grad III
Visite 1	8,2	54	28	0
Visite 2	9,2	51	32	0
Visite 3	9,8	50	39	0
Visite 4	1,8	15	2	0
Visite 5	0,6	5	0	0

Tabelle 4: Anzahl klinisch sichtbarer aktinischer Keratosen in Gruppe B im Untersuchungsareal

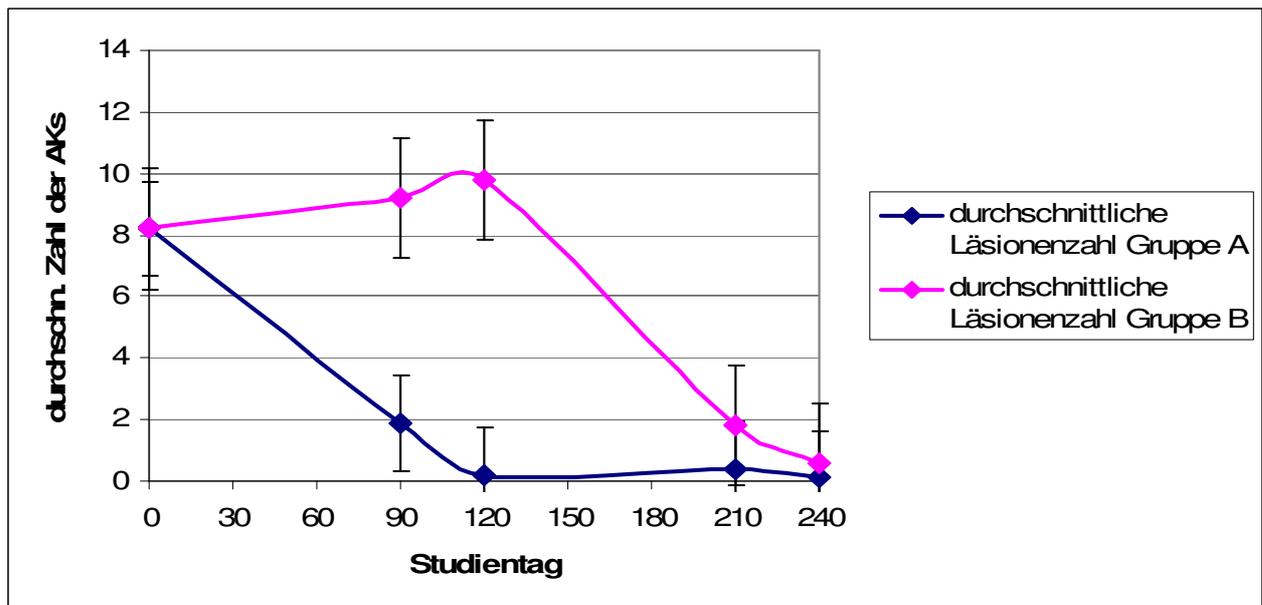


Abbildung 4: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der durchschnittlichen Anzahl aktinischer Keratosen (AK) mit der Standardabweichung während der Behandlung in der klinischen Untersuchung. Die Evaluationen erfolgten an Tag 0, 90, 120, 210 und 240. Gruppe A erhielt von Tag 0 bis Tag 90, Gruppe B von Tag 120 bis Tag 210 die Studienmedikation.

### 3.2 Routinehistologie Analyse

In der Routinehistologie zeigten sich an Tag 0 der Studie in Gruppe A bei 50% der Teilnehmer (n=5) aktinische Keratosen vom Grad I, bei 40% (n=4) vom Grad II und bei 10% (n=1) vom Grad III. An Tag 120 zeigte die Routinehistologie noch bei 40% der Teilnehmer (n=4) aus Gruppe A aktinische Keratosen vom Grad I, während bei 60% (n=6) keine krankhaften Veränderungen in der Hautbiopsie mehr nachweisbar waren. An Tag 240 zeigten histologisch alle Teilnehmer (n=10) der Gruppe A eine komplette Heilung ihrer aktinischen Keratosen, es waren also keine histologischen Hautveränderungen mehr zu finden. In Gruppe B waren an Tag 0 bei 30% der Teilnehmer (n=3) in der Routinehistologie Hautveränderungen entsprechend dem Grad I der aktinischen Keratosen, bei 30% (n=3) entsprechend dem Grad II und bei 40% (n=4) entsprechend dem Grad III zu finden. An Tag 120, also noch vor der Behandlung, zeigten 22% (n=2) der Teilnehmer aus Gruppe B aktinische Keratosen vom Grad I in der Histologie und 78% (n=7) aktinische Keratosen vom Grad II. An Tag 240 fand sich in der Routinehistologie der Gruppe B noch bei 44 % der Teilnehmer (n=4) aktinische

Keratosen vom Grad I und bei 11% (n=1) vom Grad II, der Rest der Gruppe (n=4) zeigte histologisch eine komplette Heilung. In Gruppe B kam es also in der Routinehistologie nur bei 44% (n=4) der Teilnehmer zu einer kompletten Heilung, während klinisch bei 88% (n=8) keine aktinische Keratose mehr sichtbar war. Unsere Ergebnisse zeigen eine Diskrepanz zwischen der klinischen und histologischen Schweregradeinteilung. Während klinisch bei keinem Patienten aktinische Keratosen mit Grad III beurteilt wurde, zeigte die histologische Untersuchung, dass sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B aktinische Keratosen Grad III vor der Behandlung zu finden waren.

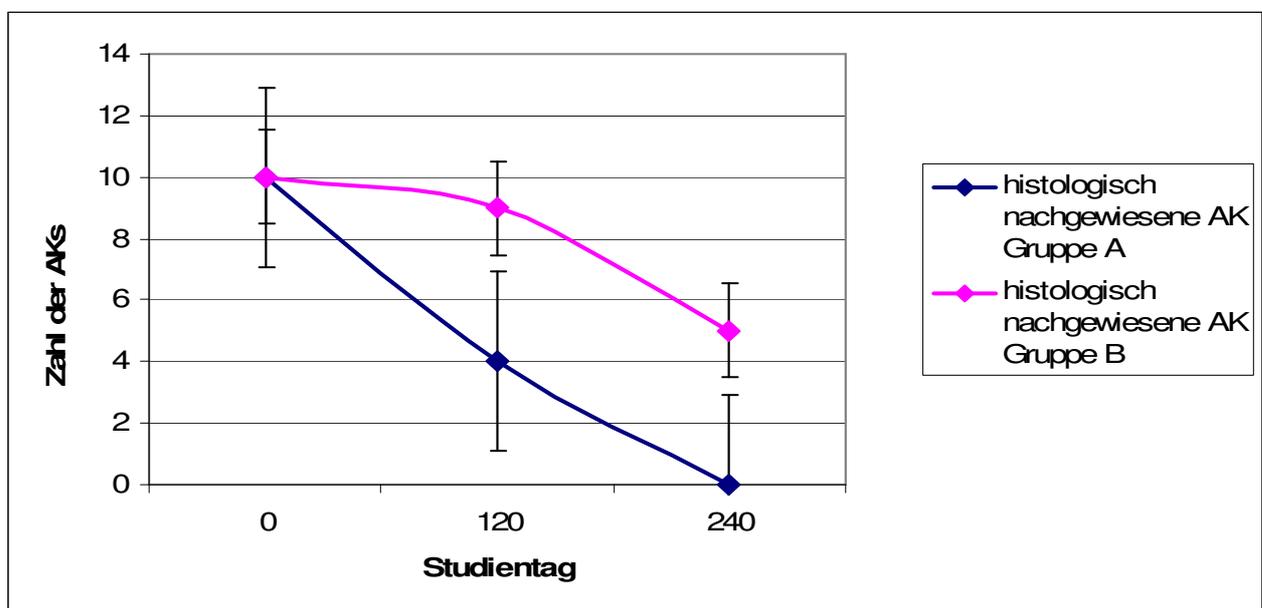


Abbildung 5: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der histologisch nachgewiesenen Anzahl aktinischer Keratosen (AK). Die Evaluationen durch Biopsieentnahme erfolgten an Tag 0, 120 und 240. Gruppe A erhielt von Tag 0 bis Tag 90, Gruppe B von Tag 120 bis Tag 210 die Studienmedikation.

### 3.3 Immunhistochemische Analyse

In der immunhistochemischen Auswertung wurde überprüft, ob sich die Parameter zwischen gesunder Kontrollhaut und der Haut vor der Behandlung bzw. der Haut nach der Behandlung mit dem Studiengel signifikant unterscheiden. Dazu wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben für alle Parameter durchgeführt. Ziel war es

zu vergleichen, ob 1. der jeweilige Parameter in erkrankter unbehandelter Haut stärker exprimiert war als in gesunder Kontrollhaut, ob sich 2. nach Behandlung ein Unterschied in der Expression der Parameter im Vergleich zu der Haut vor Behandlung zeigte und ob 3. die Expression der Parameter in den Biopsien nach der Behandlung den Biopsien der gesunden Kontrollhaut entsprach. (Tabelle 5)

Ingesamt konnten die Biopsien von 14 Studienteilnehmern immunhistologisch ausgewertet werden. Zum Vergleich lagen jeweils drei Biopsien pro Patient vor, eine Biopsie aus histologisch gesunder, unbehandelter Kontrollhaut, eine Biopsie aus erkrankter Haut vor und eine aus erkrankter Haut nach der Behandlung mit Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure. Auf Grund der unterschiedlichen Färbungen war eine erfolgreiche Auswertung nicht bei allen Biopsien der vierzehn Teilnehmer möglich. Es ergab sich eine variable Anzahl der verfügbaren Biopsien für jeden Parameter zwischen 10 und 14.

### **3.3.1 COX-2-Expression**

Die COX-2-Expression wurde getrennt für Epidermis und Dermis überprüft, insgesamt konnten zehn von vierzehn Biopsien ausgewertet werden. Bei der Analyse von COX-2 in der Epidermis zeigte sich eine stärkere Expression in aktinisch geschädigter Haut im Vergleich zum unbehandelten, nicht geschädigten Kontrollareal ( $p=0,01$ ). In der behandelten Haut zeigte sich eine geringere COX-2-Expression in der Epidermis im Vergleich zur unbehandelten aktinisch geschädigten Haut ( $p=0,003$ ). Nach der Behandlung war die COX-2-Expression in der Epidermis der aktinisch geschädigten Haut geringer als in der unbehandelten gesunden Kontrollhaut ( $p=0,207$ ). Bei der Analyse von COX-2 in der Dermis zeigte sich eine stärkere Expression in der aktinisch geschädigten Haut im Vergleich zum unbehandelten, nicht geschädigten Kontrollareal ( $p=0,303$ ). In der behandelten Haut zeigte sich eine geringere COX-2-Expression in der Dermis im Vergleich zur unbehandelten aktinisch geschädigten Haut ( $p=0,134$ ). Nach der Behandlung war die COX-2-Expression in der Dermis der aktinisch geschädigten Haut geringer als in der unbehandelten gesunden Kontrollhaut ( $p=0,762$ ). (Abbildung 6-8) Cox-2 zeigte vor der Behandlung in der Epidermis eine stärkere Expression im Vergleich zur Dermis.

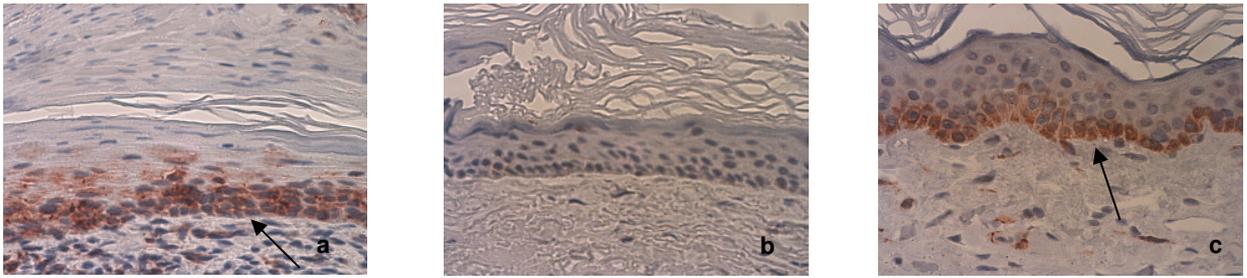


Abbildung 6: Immunhistochemische Färbung der Hautbiopsie aus a) erkrankter Haut vor Behandlung, b) erkrankter Haut nach Behandlung und c) unbehandelte gesunder Kontrollhaut mit einem Antikörper für COX-2. Die COX-2-positiven Zellen erscheinen bräunlich-rot (Pfeil). Vor der Behandlung zeigt sich sowohl in der Dermis als auch in der Epidermis eine positive Anfärbung. In der gesunden Kontrollhaut finden sich vor allem in der Basalschicht vermehrt COX-2-positiv Zellen. Alle drei Bilder wurden mit einer Vergrößerung von 1:40 aufgenommen.

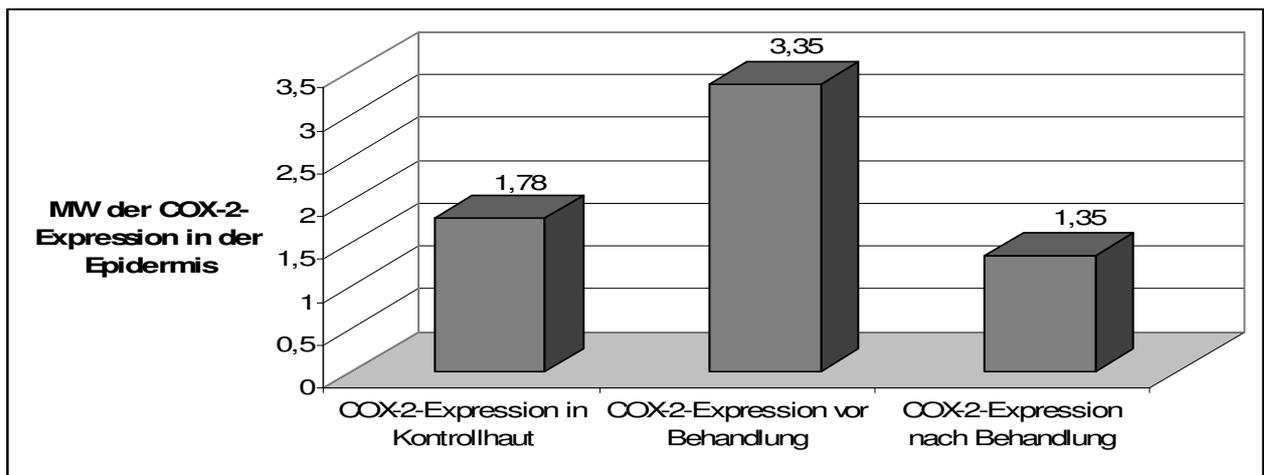


Abbildung 7: Darstellung des Mittelwertes (MW) der COX-2-Expression in der Epidermis in der unbehandelten Kontrollhaut, in der aktinisch geschädigten Haut vor Behandlung und nach Behandlung. Bei der immunhistochemischen Auswertung der Expression wurde folgende Einteilung gewählt: 1= fokale COX-2-positive Zellen, 2=fokal-COX-2 positive Zellen in der Basalschicht, 3= in gesamter Epidermis waren vereinzelt COX-2-positive Zellen, 4= verstärkter Nachweis von COX-2-positiven Zellen in der Basalschicht, 5= gesamte Basalschicht ließ sich COX-2-positiv anfärben.

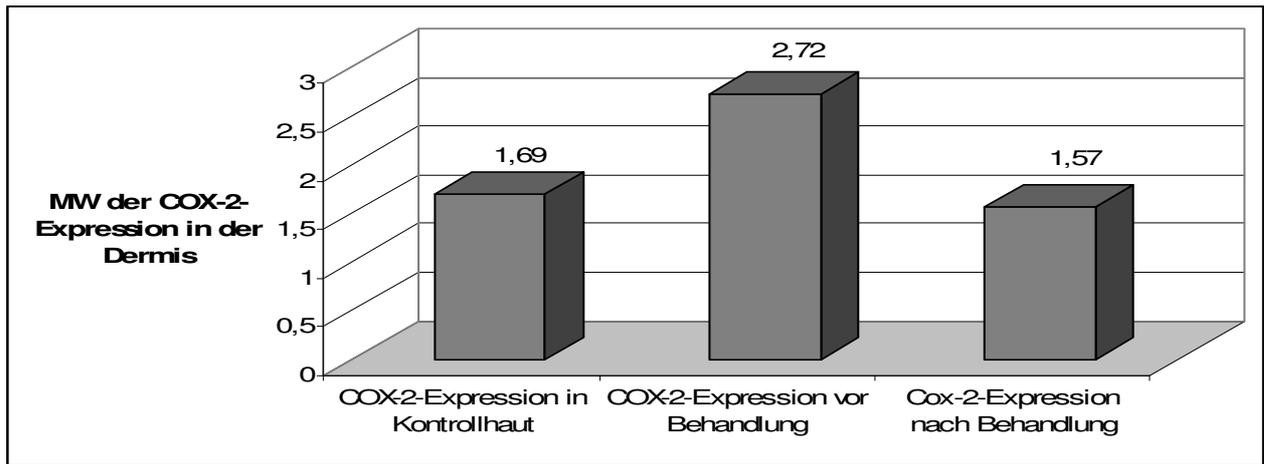


Abbildung 8: Darstellung des Mittelwertes (MW) der COX-2-Expression in der Dermis in der unbehandelten Kontrollhaut, in der aktinisch geschädigten Haut vor Behandlung und nach Behandlung. Bei der immunhistochemischen Auswertung der Expression wurde folgende Einteilung gewählt: 1= fokale COX-2-positive Zellen, 2=fokal-COX-2 positive Zellen im oberen Drittel der Dermis, 3= in gesamter Dermis waren vereinzelt COX-2-positive Zellen, 4= verstärkter Nachweis von COX-2-positiven Zellen in der gesamten Dermis, 5= gesamte Dermis ließ sich COX-2-positiv anfärben.

### 3.3.2 CD3-Expression

Für den Nachweis von CD3 konnten zehn von zwölf Biopsien ausgewertet werden. Hier zeigte sich eine stärkere Expression von CD3 in aktinisch geschädigter Haut im Vergleich zum unbehandelten, nicht geschädigten Kontrollareal ( $p=0,0015$ ). In der behandelten Haut zeigte sich eine geringere CD3-Expression im Vergleich zur unbehandelten aktinisch geschädigten Haut ( $p=0,0015$ ). Die CD3-Expression der aktinisch geschädigten Haut war nach der Behandlung vergleichbar mit der CD3-Expression im unbehandelten Kontrollareal ( $p=0,5$ ). (Abbildung 9-10)

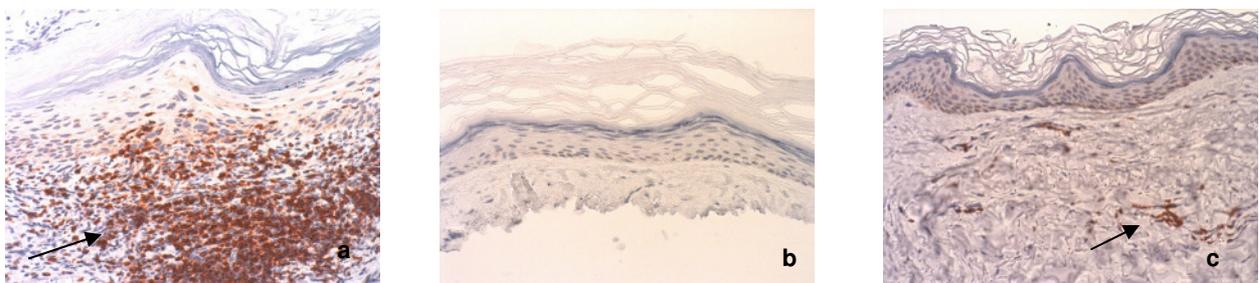


Abbildung 9: Immunhistochemische Färbung der Hautbiopsie aus a) erkrankter Haut vor Behandlung, b) erkrankter Haut nach Behandlung und c) unbehandelter gesunder Kontrollhaut mit einem Antikörper für CD3. Die CD3-positiven Zellen erscheinen bräunlich-rot (Pfeil). Vor der Behandlung zeigt sich eine diffuse Anfärbung von CD3-positiven Zellen. Abbildung a) und c) wurden mit einer Vergrößerung von 1:40, b) mit einer Vergrößerung von 1:20 aufgenommen.

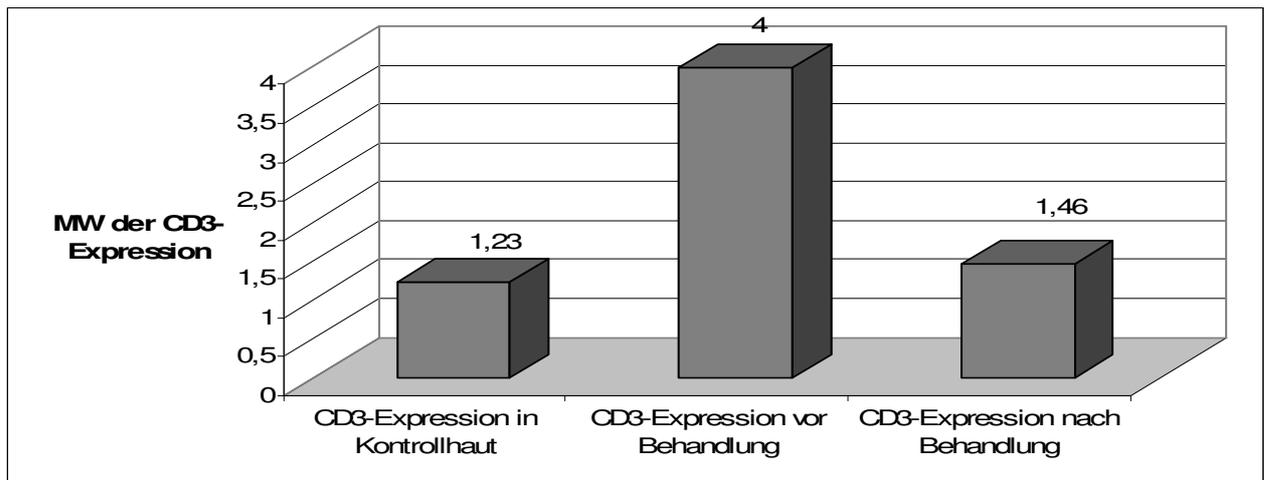


Abbildung 10: Darstellung des Mittelwertes (MW) der CD3-Expression in unbehandelter Kontrollhaut, in aktinisch geschädigter Haut vor Behandlung und nach Behandlung. Bei der immunhistochemischen Auswertung der Expression wurde folgende Einteilung gewählt: 1=1-5% CD3-positive Zellen, 2=2-10% CD3-positive Zellen, 3=10-30% CD3-positive Zellen, 4=30-50% CD3-positive Zellen, 5=>50% CD3-positive Zellen.

### 3.3.3 CD8-Expression

Für den Nachweis von CD8 konnten acht von elf Biopsien ausgewertet werden. Hier zeigte sich eine stärkere Expression von CD8 in aktinisch geschädigter Haut im Vergleich zum unbehandelten, nicht geschädigten Kontrollareal ( $p=0,004$ ). In der behandelten Haut zeigte sich eine geringere CD8-Expression im Vergleich zur unbehandelten aktinisch geschädigten Haut ( $p=0,005$ ). Nach der Behandlung war die CD8-Expression in der aktinisch geschädigten Haut geringer als im unbehandelten Kontrollareal ( $p=0,739$ ). (Abbildung 11)

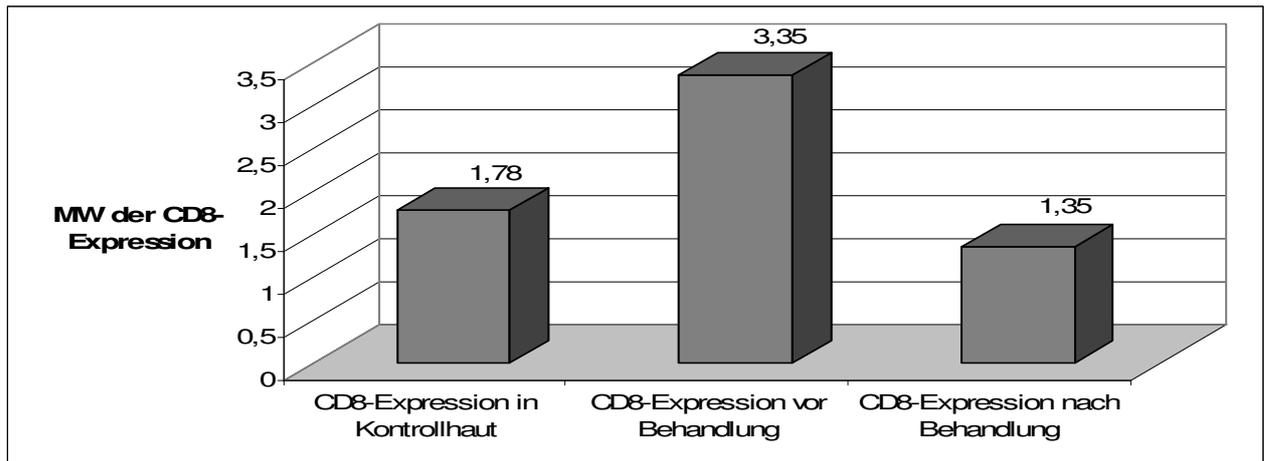


Abbildung 11: Darstellung des Mittelwertes (MW) der CD8-Expression in unbehandelter Kontrollhaut, in aktinisch geschädigter Haut vor Behandlung und nach Behandlung. Bei der immunhistochemischen Auswertung wurde folgende Einteilung gewählt: 1=1-5% CD8-positive Zellen, 2=2-10% CD8-positive Zellen, 3=10-30% CD8-positive Zellen, 4=30-50% CD8-positive Zellen, 5=>50% CD8-positive Zellen.

### 3.3.4 Granzyme B-Expression

Für den Nachweis von Granzyme B konnten alle zwölf Biopsien ausgewertet werden. Nur drei der zwölf untersuchten Präparate aus erkrankter Haut zeigten eine positive Anfärbung für Granzyme B, wohingegen im unbehandelten, nicht geschädigten Kontrollareal kein Granzyme B nachweisbar war. ( $p=0,415$ ) Nach der Behandlung ließ sich kein Präparat positiv für Granzyme B anfärben ( $p=1,00$ ). (Abbildung 12)

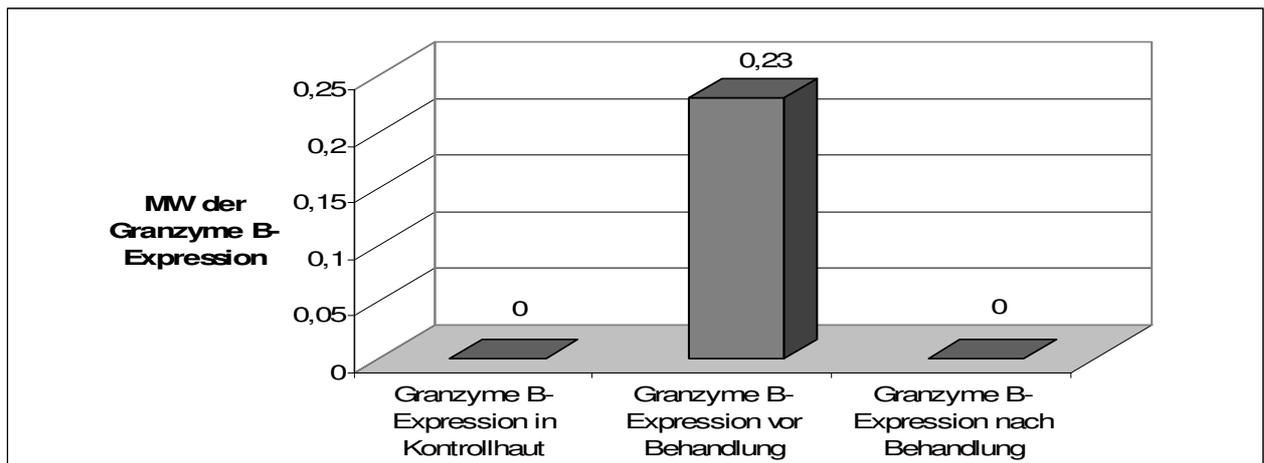


Abbildung 12: Darstellung des Mittelwertes (MW) der Granzyme B-Expression in unbehandelter Kontrollhaut, in aktinisch geschädigter Haut vor Behandlung und nach Behandlung. Bei der immunhistochemischen Auswertung der Expression wurde folgende Einteilung gewählt: 1=1-5% Granzyme B-positive Zellen, 2=2-10% Granzyme B-positive Zellen, 3=10-30% Granzyme B-positive Zellen, 4=30-50% Granzyme B-positive Zellen, 5=>50% Granzyme B-positive Zellen.

### 3.3.5 p53-Expression

Für den Nachweis von p53 konnten alle dreizehn Biopsien ausgewertet werden. Hier zeigte sich eine verminderte Expression von p53 in aktinisch geschädigter Haut im Vergleich zum unbehandelten, nicht geschädigten Kontrollareal ( $p=0,153$ ). In der behandelten Haut zeigte sich geringere p53-Expression im Vergleich zu unbehandelter, aktinisch geschädigter Haut ( $p=0,075$ ). Nach der Behandlung war die p53-Expression signifikant geringer in der aktinisch geschädigten Haut im Vergleich zum unbehandelten Kontrollareal ( $p=0,003$ ). (Abbildung 13-14)



Abbildung 13: Immunhistochemische Färbung der Hautbiopsie aus a) erkrankter Haut vor Behandlung, b) erkrankter Haut nach Behandlung und c) unbehandelter gesunder Kontrollhaut mit einem Antikörper für p53. Die p53-positiven Zellen erscheinen bräunlich-rot (Pfeil). Alle drei Bilder wurden mit einer Vergrößerung von 1:40 aufgenommen.

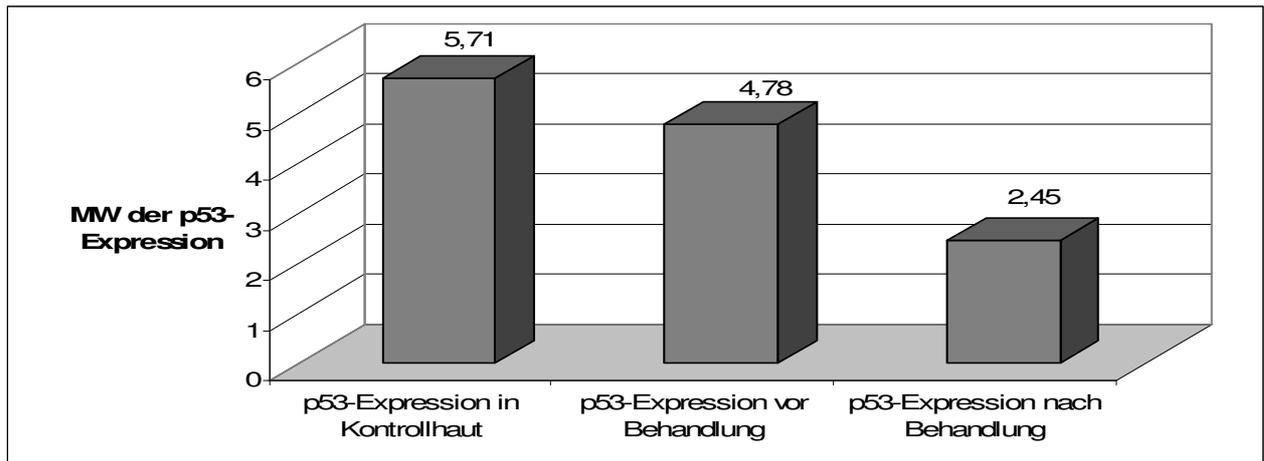


Abbildung 14: Darstellung des Mittelwertes (MW) der p53-Expression in unbehandelter Kontrollhaut, in aktinisch geschädigter Haut vor Behandlung und nach Behandlung. Bei der immunhistochemischen Auswertung der Expression wurde folgende Einteilung gewählt: 1=0-10% p53-positiv Zellen, 2=10-20% p53-positiv Zellen, 3=20-30% p53-positiv Zellen, 4=30-40% p53-positiv Zellen, 5=40-50% p53-positiv Zellen, 6=50-60% p53-positiv Zellen, 7=60-70% p53-positiv Zellen, 8=70-80% p53-positiv Zellen, 9=80-90% p53-positiv Zellen, 10=>90% p53-positiv Zellen.

### 3.3.6 p21-Expression

Für den Nachweis von p21 konnten alle dreizehn Biopsien ausgewertet werden. Hier zeigte sich eine stärkere Expression von p21 in aktinisch geschädigter Haut im Vergleich zum unbehandelten, nicht geschädigten Kontrollareal ( $p=0,001$ ). In der behandelten Haut zeigte sich eine geringere p21-Expression im Vergleich zur unbehandelten aktinisch geschädigten Haut ( $p=0,01$ ). Nach der Behandlung war die p21-Expression in der behandelten aktinisch geschädigten Haut noch leicht erhöht im Vergleich zum gesunden unbehandelten Kontrollareal ( $p=0,428$ ). (Abbildung 15-16)

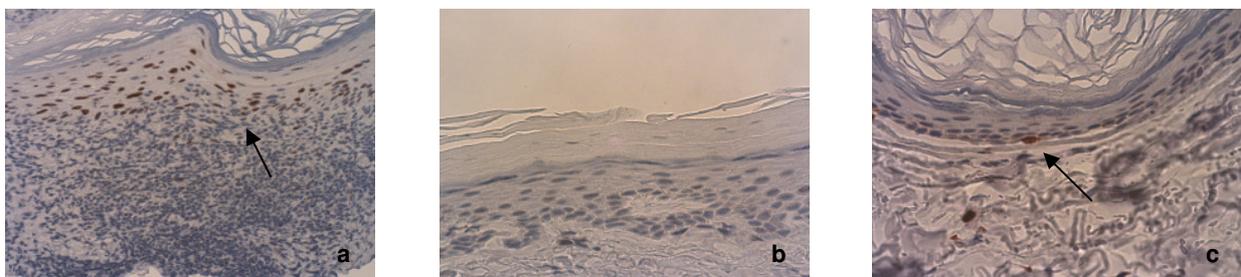


Abbildung 15: Immunhistochemische Färbung der Hautbiopsie aus a) erkrankter Haut vor Behandlung, b) erkrankter Haut nach Behandlung und c) unbehandelter gesunder Kontrollhaut mit einem Antikörper für p21. Die p21-positiven Zellen erscheinen bräunlich-rot (Pfeil). Alle drei Bilder wurden mit einer Vergrößerung von 1:40 aufgenommen.

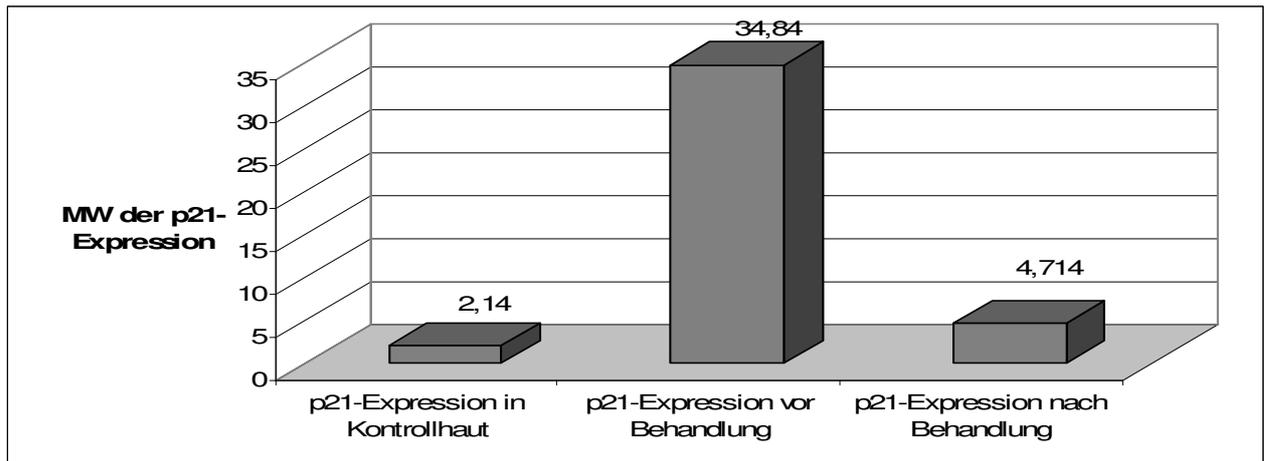


Abbildung 16: Darstellung des Mittelwertes der p21-Expression in unbehandelter Kontrollhaut, aktinisch geschädigter Haut vor Behandlung und nach Behandlung. Bei der immunhistochemischen Auswertung der Expression wurden die positiv angefärbten Zellen vollständig ausgezählt.

### 3.3.7 Ki67-Expression

Für den Nachweis von Ki67 konnten zwölf von vierzehn Biopsien ausgewertet werden. Hier zeigte sich eine stärkere Expression von Ki67 in aktinisch geschädigter Haut im Vergleich zum unbehandelten, nicht geschädigten Kontrollareal ( $p=0,120$ ). In der behandelten Haut zeigte sich eine geringere Ki67-Expression im Vergleich zur unbehandelten aktinisch geschädigten Haut ( $p=0,1795$ ). Nach der Behandlung war die Ki67-Expression leicht geringer in der aktinisch geschädigten Haut als im unbehandelten Kontrollareal ( $p=0,678$ ). (Abbildung 17-18)

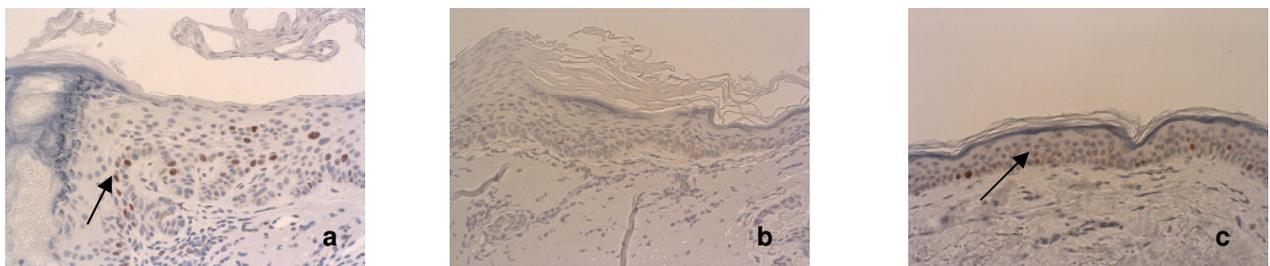


Abbildung 17: Immunhistochemische Färbung der Hautbiopsien von a) erkrankter Haut vor Behandlung, b) erkrankter Haut nach Behandlung und c) unbehandelter gesunder Kontrollhaut mit einem Antikörper für Ki67. Die Ki67-positiven Zellen erscheinen rot (Pfeil) Abbildung a) und c) wurden mit einer Vergrößerung von 1:40, Abbildung b) mit einer Vergrößerung von 1:20 aufgenommen.

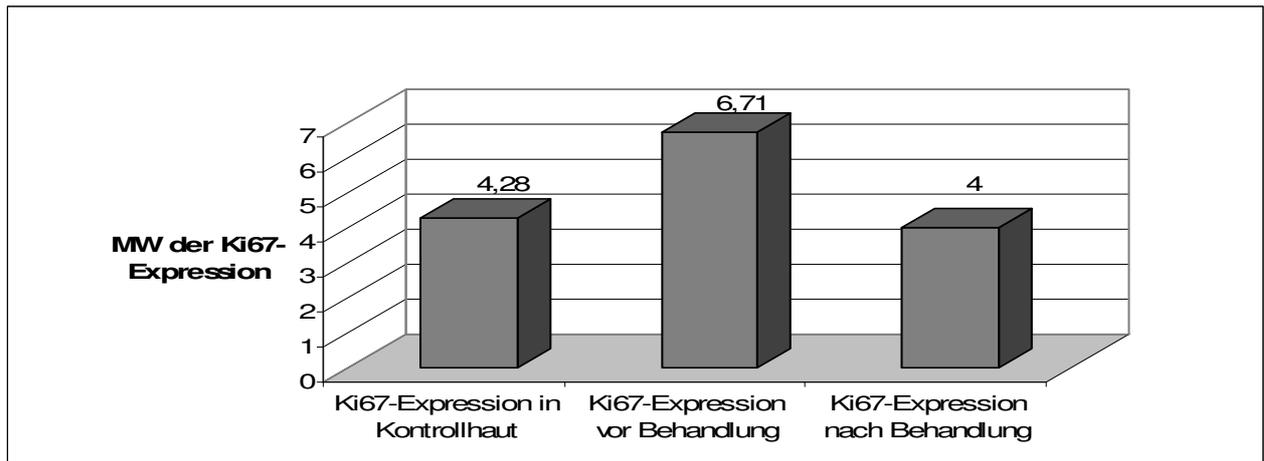


Abbildung 18: Darstellung des Mittelwertes der Ki67-Expression in unbehandelter Kontrollhaut, aktinisch geschädigter Haut vor Behandlung und nach Behandlung. Bei der immunhistochemischen Auswertung der Expression wurden die positiv angefärbten Zellen vollständig ausgezählt.

### 3.3.8 CD31-Expression

Für den Nachweis von CD31 konnten zehn von zwölf Biopsien ausgewertet werden. Hier zeigte sich eine stärkere Expression von CD31 in aktinisch geschädigter Haut im Vergleich zum unbehandelten, nicht geschädigten Kontrollareal ( $p=0,006$ ). In der behandelten Haut zeigte sich eine geringere CD31-Expression im Vergleich zur unbehandelten aktinisch geschädigten Haut ( $p=0,045$ ). Nach der Behandlung war die CD31-Expression in der aktinisch geschädigten Haut geringer als in dem unbehandelten Kontrollareal ( $p=0,125$ ). (Abbildung 19-20)

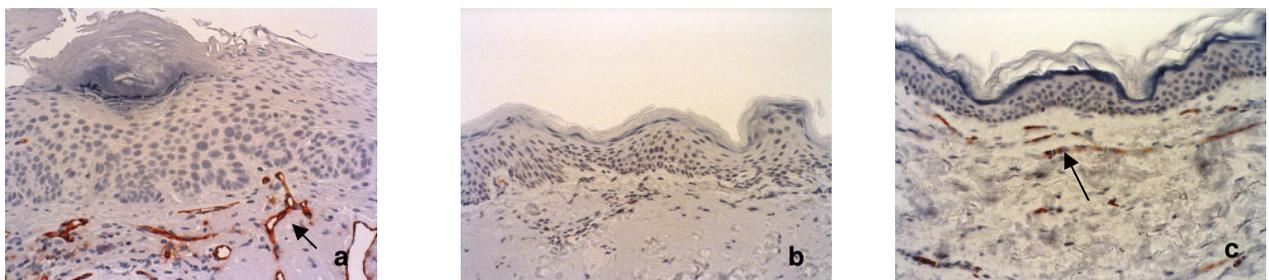


Abbildung 19: Immunhistochemische Färbung der Hautbiopsien von a) erkrankter Haut vor Behandlung, b) erkrankter Haut nach Behandlung und c) unbehandelter gesunder Kontrollhaut mit einem Antikörper für CD31. Die CD31-positiven Zellen erscheinen rot (Pfeil), dass CD31 von Endothelzellen exprimiert wird, kann man besonders gut in Abbildung a) erkennen. Abbildung a) und c) wurden mit einer Vergrößerung von 1:40, Abbildung b) mit einer Vergrößerung von 1:20 aufgenommen.

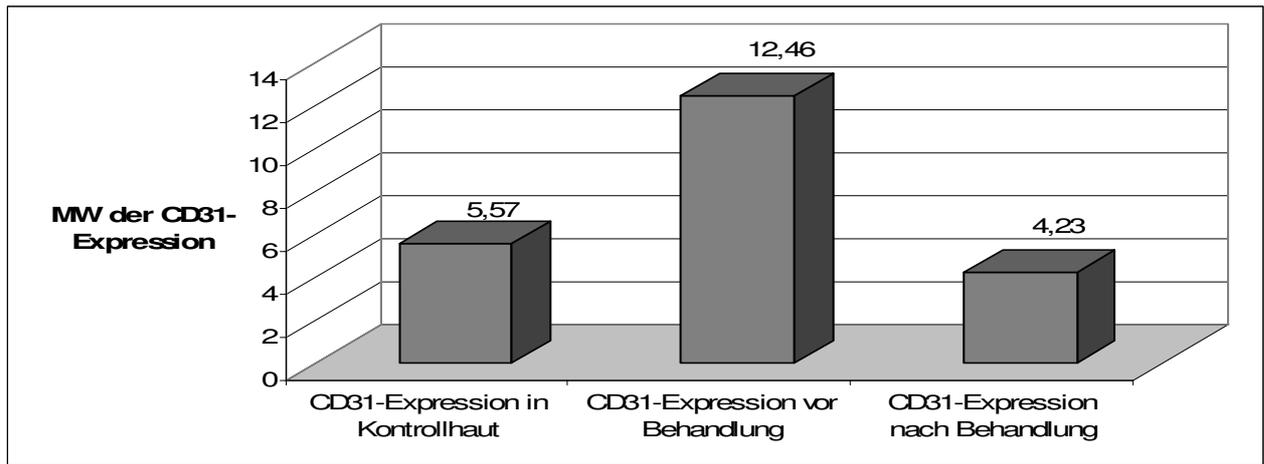


Abbildung 20: Darstellung des Mittelwertes der CD31-Expression in unbehandelter Kontrollhaut, aktinisch geschädigter Haut vor Behandlung und nach Behandlung. Bei der immunhistochemischen Auswertung der Expression wurden die positiv angefärbten Gefäße vollständig ausgezählt.

	Haut vor Behandlung vs. normale Haut ( $p$ -Werte)	Haut nach Behandlung vs. Haut vor Behandlung ( $p$ -Werte)	Haut nach Behandlung vs. normale Haut ( $p$ -Werte)
COX-2 Epidermis	0,01	0,003	0,207
COX-2 Dermis	0,303	0,134	0,762
CD3	0,002	0,002	0,500
CD8	0,004	0,005	0,739
Granzyme B	0,042	0,042	1,000
p53	0,153	0,075	0,003
p21	0,001	0,001	0,428
Ki67	0,120	0,180	0,678
CD31	0,006	0,005	0,125

Tabelle 5: Testergebnisse der untersuchten Immunhistochemischen Parameter vor und nach Behandlung und im Vergleich zum unbehandelten, gesunden Kontrollareal. (Test nach Wilcoxon)

### 3.4 Therapeutische Effektivitätsanalyse

Das Hauptkriterium für die Beurteilung des Behandlungseffektes war die komplette Abheilung der Läsionen, welche als klinisch sichtbare und tastbare Abwesenheit von aktinischen Keratosen im Behandlungsareal definiert war. Das Behandlungsergebnis wurde klinisch erhoben und histologisch gesichert. Um die therapeutische Effektivität zu beurteilen, wurde der „Target Lesion Number Score“ (TLNS) und der „Cumulative Lesion Number Score“ (CLNS) ermittelt. (Tabelle 5) Der TLNS repräsentiert die Anzahl der Läsionen, die am ersten Tag der Behandlung vorhanden waren. Der CLNS repräsentiert die Anzahl der Läsionen, die am ersten Tag der Behandlung vorhanden waren plus die Anzahl der Läsionen, die sich während der Behandlung entwickelt haben.

	Gruppe A	Gruppe B
TLNS	82	89
CLNS	89	89

Tabelle 6: TLNS und CLNS der aktinischen Keratosen

Zusätzlich wurde Gruppe B als Kontrollgruppe mit Gruppe A verglichen. Die Patienten der Gruppe A erhielten gemäß Studienprotokoll, wie bereits unter 2.4.1. beschrieben, die Studienmedikation, die Patienten der Gruppe B wurden zunächst ausschließlich beobachtet.

Durch den Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben konnte gezeigt werden, dass es mit einer Behandlung mit Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure zu einer signifikant ( $p=0,008$ ) größeren Reduktion der aktinischen Keratosen an der Haut kam als ohne Behandlung. Zusätzlich wurde die Abnahme der aktinischen Keratosen in Gruppe B von Tag 120 bis Tag 240, also Behandlungsphase plus Washout- Phase, mit der Abnahme der aktinischen Keratose in Gruppe A von Tag 0 bis Tag 120, also Behandlungsphase plus Washout-Phase, verglichen. Durch den Vergleich der Abnahme der aktinischen Keratose in Gruppe A während der ersten 120 Tage mit der Abnahme in Gruppe B in den letzten 120 Tagen ließ sich ein signifikanter ( $p=0$ ) Behandlungseffekt in beiden

Gruppen nachweisen. Zum Vergleich der beiden Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Dieser zeigte, dass es in beiden Gruppen durch die Behandlung zu einem prozentual gleichen Behandlungseffekt kam. Dazu wurde nach einem Unterschied der Behandlungseffekte für Gruppe A an Tag 120 zu Gruppe B an Tag 240 gesucht. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, d.h. beide Gruppen profitierten gleich stark von Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure ( $p=0,842$ ).

### 3.5 Behandlungsassoziierte Hautreaktionen

Weder zu Beginn der Behandlung noch nach der Behandlung zeigten sich Rhagaden, Erosionen, Bläschenbildung oder Nässen auf dem beobachteten Hautareal. Diese Parameter wurden somit auch nicht statistisch ausgewertet. Für die anderen Parameter zur klinischen Hautbewertung wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewendet. (Abbildung 18) Hierbei wurden die Hautveränderungen aus Gruppe A und B vor der Behandlung mit den Hautveränderungen nach der Behandlung verglichen. Bis auf eine Ausnahme kam es zu einer Verbesserung der lokalen Hautreaktion und der Hautbeschaffenheit.

Hautreaktion	<i>p</i> -Werte
Rötung	0
Schuppung	0
Verkrustung	0
Ödeme	0,001
Brennen	0,023
Juckreiz	0,0005

Tabelle 7: Vergleich der Hautreaktion vor der Behandlung und nach der Behandlung im Untersuchungsareal mit dem Wilcoxon-Test

Vor der Behandlung gaben 21% der Teilnehmer an, ein mildes Brennen zu verspüren. Ein Teilnehmer gab Schmerzen im Beobachtungsareal an, 53% gaben milden, 26% mäßigen und 21% keinen Juckreiz an. Nach Ende der der Behandlung waren alle Teilnehmer symptomfrei. Statistisch konnte eine signifikante Verbesserung des Juckreizes ( $p=0,0005$ ) und des Hautbrennens ( $p=0,023$ ) im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung nachgewiesen werden. Da nur ein Teilnehmer vor der Behandlung unter Schmerzen im Behandlungsareal litt, wurde für den Parameter Schmerz kein statistischer Nachweis durchgeführt.

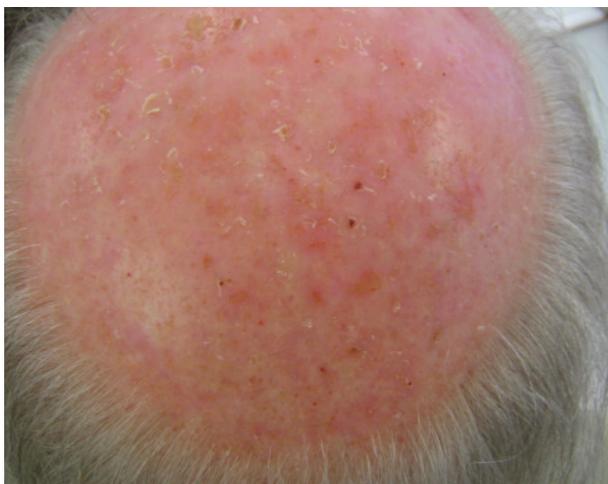


Abbildung 18a: vor der Behandlung sind hyperkeratotische, rötliche Maculae und Pigmentveränderungen sichtbar.



Abbildung 18b: nach der Behandlung sind nur noch diskrete Pigmentveränderungen zu sehen

### 3.6 Kosmetisches Behandlungsergebnisse

Die kosmetische Zufriedenheit während und nach der Behandlung wurde sowohl vom Untersucher als auch vom Patienten selbst beurteilt. Zur diagnostischen Einschätzung wurden die Stärke der Schuppung, Rauheit und Trockenheit der Haut, Rhagadenbildung, Narbenbildung, Atrophie, Hyper-, Hypopigmentierung und Pigmentveränderungen mit gesunder Haut verglichen. Das Behandlungsergebnis wurde als „sehr gut“ eingestuft, wenn die behandelte Fläche nicht von gesunder Haut zu unterscheiden war. Ein „gutes“ Ergebnis lag vor, wenn noch eine mäßige Rötung oder Pigmentveränderungen zu sehen waren, während ein „befriedigendes“ Ergebnis

mäßige Narbenbildung, Atrophie, Schuppung und Pigmentveränderungen zeigte. Bei sehr starker Narbenbildung, Atrophie, Schuppung und Pigmentveränderung wurde das Ergebnis nur mit „mangelhaft“ bewertet. Vor der Behandlung wurde das kosmetische Ergebnis des Untersuchungsareals bei 37% der Patienten sowohl vom Untersucher als auch vom Patienten selbst mit „mangelhaft“ bewertet, bei 63% mit „befriedigend“. Nach der Behandlung wurde das kosmetische Ergebnis bei 74% der Teilnehmer vom Untersucher als „sehr gut“, bei 21% als „gut“ und bei 5% als „befriedigend“ bewertet. 68% der Patienten selbst empfanden ihr kosmetisches Ergebnis als „sehr gut“, 26% als „gut“ und 5% als „befriedigend“. Statistisch kam es von Seiten des Untersuchers ( $p=0$ ) als auch der Patienten ( $p=0$ ) zu einer signifikanten Verbesserung des Hautzustandes.

<b>Hautbeschaffenheit</b>	<b><i>p</i>-Werte</b>
Hautoberflächenveränderung	0
Atrophie	0,004
Hyperpigmentation	0,01
Hypopigmentation	0,023
Inhomogene Pigmentierung	0,011

Tabelle 8: Vergleich der Hautbeschaffenheit vor, während und nach der Behandlung im Untersuchungsareal mit dem Wilcoxon-Test