

5. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Seit einigen Jahren werden nichtsteroidale Antirheumatika wegen ihrer antientzündlichen und antineoplastischen Aktivität zur Behandlung von aktinischen Keratosen genutzt. Zu dieser Behandlungsguppe zählt auch Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure, dessen Wirksamkeit bereits in mehreren klinischen Studien bestätigt werden konnte. Der Hauptwirkstoff hierbei ist Diclofenac. Bisherige Studien beschrieben zusätzlich zu den antientzündlichen Effekten auch antiproliferative und antiangiogentische Effekte dieses COX-Hemmers. Jedoch ist der genaue Wirkmechanismus bislang unklar und sollte in dieser Studie evaluiert werden.

Ziel der Studie: Diese 240 Tage dauernde prospektive randomisierte Cross-Over-Studie diente der Darstellung der Hauptwirkmechanismen von Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure in topischer Form bei aktinischer Keratose. Zu diesem Zweck wurden Marker für Entzündungsreaktionen (COX-2, CD3, CD8, Granzyme B), für den Apoptosenachweis (p53, Granzyme B), für den Zellzyklusarrest (p53, p21), den Proliferationsnachweis (Ki67), sowie die Angiogenese (CD31) genutzt. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit von Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure und das kosmetische Ergebnis nach der Behandlung bewertet.

Methoden: 20 männliche Patienten mit einem Minimum von drei aktinischen Keratosen wurden in die Studie eingeschlossen und für 90 Studientage mit Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure behandelt. Zur histologischen Sicherung der Diagnose und immunhistochemischen Analyse der spezifischen Parameter wurde an Visite 0, Visite 3 und Visite 5 von jedem Teilnehmer eine Hautbiopsie aus dem Beobachtungsareal sowie eine Hautbiopsie aus gesunder Haut zur Kontrolle entnommen.

Ergebnisse: Unsere Ergebnisse zeigten eine sehr gute Wirksamkeit von Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure bei der Behandlung von aktinischen Keratosen. In beiden Gruppen kam es klinisch zu einem signifikanten Rückgang der aktinischen Keratosen sowie der Entzündungsreaktionen. Dies bestätigte auch die immunhistochemische Analyse. Nach der Behandlung kam es zu einem signifikantem Rückgang der Entzündungsparameter COX-2, CD3 und CD8 als Antwort auf die antiinflammatorische Wirkung von Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure. Als interessanter Nebeneffekt zeigte sich, dass diese Marker nach der Behandlung sogar eine geringere Expression im aktinisch geschädigten Untersuchungsareal zeigten als im gesunden sonnengeschützten Kontrollareal und führte somit zur Annahme, dass Diclofenac 3% in

2,5% Hyaluronsäure hinsichtlich der Entzündung zu einer Normalisierung des klinischen und histologischen Hautbildes beitrug. p53 zeigte keine signifikante Abnahme seiner Expression nach der Behandlung, jedoch konnte eine Abnahmetendenz beobachtet werden. p21 wiederum zeigte eine signifikante Abnahme seiner Expression nach Behandlung. Die Ergebnisse dieser beiden Marker deuteten auf eine Normalisierung des Zellzyklus durch Apoptose oder DNS-Reparaturmechanismen hin. Auch für den Proliferationsmarker Ki67 konnte keine signifikante Abnahme verzeichnet werden, jedoch war auch hier eine deutliche Abnahmetendenz zu sehen. Auf Grund dieses Ergebnisses vermuteten wir eine Normalisierung des Zellwachstums, da sich auch normale, gesunde proliferierende Zellen für Ki67 positiv anfärben ließen. Ein sehr deutlicher und signifikanter Rückgang nach der Behandlung war für die CD31-Expression zu beobachten. Die Abnahme dieses Gefäßmarkers demonstrierte die antineogenetischen Aktivitäten von Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure.

Zusammenfassung: Die Ergebnisse unserer Studie lassen vermuten, dass die Wirkung von Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure durch antiinflammatorische, antiproliferative, antiangiogenetische und apoptoseinduzierende Mechanismen mediert wird. Zusätzlich konnten wir die Ergebnisse früherer Untersuchungen über die Wirksamkeit von Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure bei der Behandlung aktinischer Keratosen ergänzen und bestätigen.