

Aus dem Charité Centrum  
für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Abteilung für Oralchirurgie und zahnärztliche Röntgenologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die topische Therapie des oralen Lichen planus  
mit Methylprednisolonaceponat  
versus Triamcinolonacetonid**

**Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte  
klinische, immunhistologische und mikrobiologische Studie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gösta Bethke

aus Dresden

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. dent. P. A. Reichart  
2. Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. C. Zimmermann  
3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Schulze

Datum der Promotion: 30.01.2009

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Lichen planus	1
1.2	Oraler Lichen planus	1
1.2.1	Ätiopathogenese und Histologie	2
1.2.2	Klinische Formen und Klassifikationen des oralen Lichen planus	4
1.2.3	Differentialdiagnosen des oralen Lichen planus	5
1.2.4	Therapie des oralen Lichen planus	7
<b>2</b>	<b>Zielstellung</b>	<b>11</b>
2.1	Begründung des Themas	11
2.2	Ziele	11
<b>3</b>	<b>Material und Methodik (Klinischer Teil)</b>	<b>14</b>
3.1	Studienbeschreibung und Studiendesign	14
3.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	14
3.3	Oraler Lichen planus und orale lichenoiden Läsionen	16
3.4	Studienmedikationen	17
3.4.1	Methylprednisolonaceponat (Verum 1)	17
3.4.2	Triamcinolonacetonid (Verum 2)	17
3.4.3	Placebo	17
3.4.4	Rezeptur der Lösung	18
3.4.5	Dosierung und Anwendung	19
3.5	Stratifizierung und Randomisierung	20
3.6	Studienablauf und Untersuchungen	22
3.7	Bewertung der Therapieergebnisse	23
3.7.1	Bewertung der Therapieergebnisse (klinische Kriterien)	23
3.7.2	Bewertung der Therapieergebnisse (Patientenbewertung)	29
3.8	Compliance	31
3.9	Ethische Grundlagen und rechtliche Voraussetzungen	31
3.10	Befunderhebung und Dokumentation	32
3.11	Statistik	33

<b>4</b>	<b>Material und Methodik (Mikrobiologischer Teil)</b>	<b>35</b>
4.1	Mikrobiologische Probenentnahme	35
4.2	Mikrobiologische Untersuchung	35
<b>5</b>	<b>Material und Methodik (Immunhistologischer Teil)</b>	<b>36</b>
5.1	Gewebeprobenentnahme	36
5.2	Immunfärbung und verwendete Antikörper	36
5.3	Bewertung der Immunfärbung	39
5.3.1	Epithel	39
5.3.2	Makrophagen	40
<b>6</b>	<b>Ergebnisse (Klinischer Teil)</b>	<b>41</b>
6.1	Patienten	41
6.2	Klinische Formen (klinisches Bild)	45
6.3	Klinische Therapieergebnisse	47
6.3.1	Gesamtgröße aller klinischen Läsionen (Hauptzielkriterium)	47
6.3.2	Therapieergebnisse der klinischen Formen	49
6.3.3	Vergleich der Therapieergebnisse der klinischen Formen	63
6.3.4	Erkrankte Regionen	67
6.4	Therapieergebnisse (Patientenbewertung)	69
6.5	Compliance	75
6.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen)	76
6.7	Lokale Faktoren	77
6.7.1	Orale Parafunktionen	77
6.7.2	Mund- und Prothesenhygiene	78
6.8	Ergebnisse der Nachuntersuchungen	79
6.8.1	Ergebnisse der klinischen Nachuntersuchungen	79
6.8.2	Ergebnisse der Nachuntersuchungen (Patientenbewertung)	83
<b>7</b>	<b>Ergebnisse (Mikrobiologischer Teil)</b>	<b>85</b>
7.1	Hefepilzkolonisation vor Therapie	85
7.2	Hefepilzkolonisation im Studienverlauf (qualitative Bestimmung)	86
7.3	Candida-Kolonisation im Studienverlauf (quantitative Bestimmung)	87
7.4	Orale Candidiasis	87

<b>8</b>	<b>Ergebnisse (Immunhistologischer Teil)</b>	89
8.1	Epithel	89
8.1.1	Calprotectin-Epithelexpression	89
8.1.2	25F9-Epithelexpression	92
8.1.3	CD163-Epithelexpression	93
8.2	Makrophagen	94
8.2.1	Calprotectin-positive Makrophagen	94
8.2.2	CD163-positive Makrophagen	96
8.2.3	25F9-positive Makrophagen	99
<b>9</b>	<b>Diskussion</b>	101
9.1	Diskussion der Methodik	101
9.1.1	Patienten und Studiendesign	101
9.1.2	Klinische Bewertungsmethoden	102
9.1.3	Bewertungsmethoden der Patienten	102
9.2	Diskussion der Ergebnisse	103
9.2.1	Klinische Therapieergebnisse	103
9.2.2	Therapieergebnisse aus Patientensicht	106
9.2.3	Weitere klinische Ergebnisse	108
9.2.4	Immunhistologische Ergebnisse	109
9.2.5	Implikationen für Forschung und Therapie	112
<b>10</b>	<b>Zusammenfassung</b>	114
<b>11</b>	<b>Abkürzungen</b>	116
<b>12</b>	<b>Literatur</b>	117
<b>13</b>	<b>Danksagung</b>	126
<b>14</b>	<b>Lebenslauf</b>	127
<b>15</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	128

# 1 Einleitung

## 1.1 Lichen planus

Der Lichen planus (LP) ist eine entzündliche Erkrankung der Haut und Schleimhaut und wird je nach Lokalisation in dermalen, genitalen, ösophagealen, konjunktivalen und oralen Lichen planus unterschieden. Sowohl die Manifestation in einer einzelnen Körperregion als auch das simultane Vorkommen in mehreren Regionen ist zu finden. Das klinische Krankheitsbild des Lichen planus wurde erstmals durch Erasmus Wilson im Jahre 1869 beschrieben, wobei von ihm bereits auch Mundschleimhautveränderungen von Zunge, Wange und Fauces erwähnt wurden (Wilson 1869). Das Wort Lichen, aus dem Griechischen abgeleitet (λειχήν = Flechte), wurde wegen des flechten-ähnlichen Ausbreitungsmusters der einzelnen Effloreszenzen namensgebend für die Erkrankung gewählt.

An der Haut ist der Lichen planus (Synonyma: Lichen ruber planus, Knötchenflechte) durch kleine, meist 2 – 10 mm große, flache, d. h. plateauartige, derbe, wachstartig mattglänzende Knötchen charakterisiert, deren Farbe zunächst mehr (hell)rötlich, später violett-rötlich und braun-rötlich ist. Die Knötcheneruptionen kommen als einzeln stehende, punktförmig verstreute Effloreszenzen sowie in linearen, striären und gefelderten Anordnungen und konfluierenden Mustern vor. Phasenweise und vor allem in der Eruptionsphase häufig mit Juckreiz verbunden, persistieren die Papeln für eine längere Zeit (monate- bis jahrelang). Nach Abheilung kann noch länger eine posteruptive Hyperpigmentierung sichtbar bleiben.

Abweichend vom typischen Hauterscheinungsbild gibt es verschiedene klinische Varianten, die sich in Morphologie und Verteilung der Lichen-planus-Effloreszenz sowie nach der Erkrankungsregion unterscheiden. Beim Lichen planopilaris, dem Lichen planus des Haarfollikels, tritt die Erkrankung meist am Kopf, aber auch am Körper, zirkumskript und gebunden an das Haarfollikel auf. Der Lichen planus kann auch die Nägel betreffen (Lichen planus unguium) und Nagelveränderungen der Hand- und Zehennägel verursachen.

## 1.2 Oraler Lichen planus

Der orale Lichen planus (OLP) ist eine Erkrankung der Mundschleimhaut mit meist chronischem Verlauf. Grundsätzlich kann jede intraorale Region betroffen sein, häufig sind jedoch Wange, Zunge und Gingiva erkrankt. Die mukosalen Läsionen kommen meist mehrfach und oft symmetrisch verteilt vor (WHO 1978).

Der orale Lichen planus ist eine häufige Mundschleimhauterkrankung, die in Deutschland eine Prävalenz von 1 % – 1,1 % (Reichart 2000) aufweist. Eine Prävalenzrate von 1,9 % wurde von Axéll et Rundquist (1987) in Schweden gefunden.

Das klinische Bild des oralen Lichen planus (Synonym: Lichen planus mucosae oris) ist durch morphologische Vielfalt geprägt, die sich in sechs verschiedenen klinischen Formen ausdrückt. Entsprechend der klinischen Klassifikation des OLP nach Andreasen (1968) werden retikuläre, papuläre, plaqueförmige, atrophische, ulzerative und bullöse Form unterschieden. Ein gleichzeitiges Auftreten verschiedener morphologischer Formen bei einem Patienten ist häufig. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu Veränderungen der klinischen Form(en) und der Formenkombinationen kommen.

Ein charakteristisches klinisches Merkmal des Lichen planus sind feine, mattweißliche Streifen (Wickham-Streifen), die sowohl an der Haut als auch an der Schleimhaut zu finden sind.

Die Wickham-Striae, benannt nach dem französischen Arzt Louis Frédéric Wickham (1861 – 1919), kommen beim oralen Lichen planus als Schleimhautzeichnung in Form von einzelnen Linien und/oder miteinander zu verschiedenen Mustern verflochten vor und sind diagnostisch von großem Wert (pathognomisch). Die Erkrankung kann ohne Beschwerden auftreten (asymptomatisch) oder aber Beschwerden verursachen (symptomatisch), die von leichten bis hin zu starken und stärksten Schmerzen reichen können, sowie einen Wechsel von asymptomatischen mit symptomatischen Phasen aufweisen.

### **1.2.1 Ätiopathogenese und Histologie**

Der orale Lichen planus ist eine entzündliche Erkrankung mit immunologischer Basis, deren Ursache bisher nicht bekannt ist. In der Pathogenese des OLP führen Immunmechanismen zu den charakteristischen histologischen Veränderungen.

Histologische Kennzeichen sind (WHO 1997):

- Hyperkeratose (Ortho- oder Parakeratose), Akanthose oder Epithelatrophie
- Liquefizierung der Basalzellschicht
- Ein subepitheliales eosinophiles amorphes Band und ein dichtes, klar umschriebenes Infiltrat von Lymphozyten in der oberflächlichen Lamina propria
- Epitheliale Reteleisten fehlen häufig oder können ein sägezahnförmiges Aussehen haben
- Dysplastische Veränderungen sind gelegentlich zu sehen

Die basalen Epithelzellen stehen im Mittelpunkt der Pathogenese des Lichen planus (Regezi et Sciubba 1993, Eisenberg 1994). Die Liquefaktion der basalen Keratinozyten (Keratinozytolyse) ist der histologisch deutlich sichtbare Endpunkt einer immunologisch vermittelten Ereigniskaskade (Eisenberg 1994). Es bilden sich Kolloidkörper (Hyalinkörperchen, Civatte bodies), die degenerierte Keratinozyten darstellen und als homogene eosinophile Globuli erkennbar sind. Vermutet wird, dass die basalen Keratinozyten Ziel der Schädigung werden könnten, weil sie auf ihrer Oberfläche fremde Antigene oder alterierte eigene Antigene, die fremden Antigenen strukturell ähnlich sind, exprimieren (Regezi et Sciubba 1993, Thornhill 2001). Ein verantwortliches Antigen oder Antigene, endogenen oder exogenen Ursprungs, generell für den OLP sind bisher nicht gefunden (Thornhill 2001).

Dicht an der Basalmembran ("angeschmiegt") liegt das subepitheliale bandförmige Zellinfiltrat, das überwiegend aus T-Lymphozyten und Makrophagen besteht. Die Lymphozyten- und Makrophagenpopulationen setzen sich jeweils aus heterogenen, spezialisierten Subpopulationen zusammen.

Verschiedene erregerbedingte Ursachen (bakteriell, mykotisch, viral) wurden untersucht, von denen eine mögliche Virusgenese wiederholt eingehender geprüft wurde. Im Blick ist dabei gegenwärtig das humane Papillomavirus (HPV), ein kleines epitheliotropes DNS-Virus, das Plattenepithelien der Haut und Schleimhaut infiziert. Die Papillomavirus-DNS wurde in OLP-Läsionen mit Nachweisraten von 19,7 % (Campisi et al. 2004b), 42 % (Vesper et al. 1997) bis 65 % (Jontell et al. 1990) gefunden. Zu berücksichtigen ist dabei, dass HPV-DNS auch in klinisch normaler Mukosa nachweisbar ist, wobei in einer Meta-Analyse von Miller et Johnstone (2001) eine Nachweisrate von 10 %, von Sugiyama et al. (2003) von 36 % für normale Mundschleimhaut gefunden wurde. Trotz des Virus-DNS-Nachweises sowie der gefundenen Nachweisraten zeigen bisherige Studien nicht, ob das Virus eine kausale Rolle in der Pathogenese des OLP spielt. Entsprechend den Koch-Postulaten bzw. ihrer aktuellen und revidierten Anwendung (Fredricks et Relman 1996) ist das Vorkommen eines mikrobiellen Erregers für den Nachweis als Krankheitsursache nicht ausreichend.

Die Studienergebnisse lassen damit Raum für die Annahme einer möglicherweise uneinheitlichen, multifaktoriellen Ätiologie des oralen Lichen planus (Eversole 1997, Thornhill 2001).

## 1.2.2 Klinische Formen und Klassifikationen des oralen Lichen planus

Der orale Lichen planus wird nach der klinischen Klassifikation von Andreasen (1968) in sechs Formen unterteilt:

retikuläre	Form	(Lichen planus reticularis)
papuläre	Form	(Lichen planus papulosus)
Plaque-Form		
atrophische	Form	(Lichen planus atrophicus)
ulzerative	Form	(Lichen planus ulcerosus)
bullöse	Form	(Lichen planus bullosus)

Das klinische Bild der *retikulären* Form ist charakterisiert durch feine, mattweißliche Linien (Wickham-Streifen). Sie kommen als einzelne Linien vor und/oder bilden verschiedene, mehr oder weniger dichte Muster (netzförmig, farnkrautartig). Diese weißliche retikuläre Schleimhautzeichnung ist das charakteristische klinische Merkmal des oralen Lichen planus. Die Zeichnung kann von einem begleitenden Randerythem oder von unveränderter Schleimhaut umgeben sein.

Die *papuläre* Form ist durch kleine weißliche Papeln gekennzeichnet, die einzeln stehend oder auch mehr oder weniger gruppiert vorkommen. Die punktförmigen, flachen bis leicht erhabenen Knötchen werden durch ihre Rauheit und Prominenz gelegentlich von den Patienten ertastet.

Die *Plaquetform* ist durch eine flächenhafte, fleckförmige Weißfärbung gekennzeichnet, die sich deutlich von dem filigranen Muster der retikulären Form unterscheidet. Sie ist häufig auf dem Zungenrücken, seltener an den Zungenrändern und zudem an der Wangenschleimhaut zu finden. Die Intensität der plaqueförmigen Läsion kann von einer schwach ausgeprägten, blassen semi-transparenten Färbung (schleierartige Trübung) bis zu einer stark ausgeprägten, non-transparenten Weißfärbung (porzellanweiß) reichen.

Bei der *atrophischen* Form sind rötliche Schleimhautareale von blassroter bis hochroter Farbe zu finden. Auf dem Zungenrücken führt die Läsion zu Papillenverlust und es zeigt sich eine glatte, verdünnte Schleimhaut. Das Bild der *ulzerativen* Form ist bestimmt durch die Ulzeration, die meist von einer Fibrinschicht (Pseudomembran) bedeckt und von erythematöser Schleimhaut umgeben ist. Die seltene *bullöse* Form ist eine durch Blasenbildung gekennzeichnete morphologische Variante. Die Größe der Blasen variiert von wenigen Millimetern bis zu Zentimetergröße. Durch Zerplatzen der Blasen ist die Effloreszenz von eher flüchtiger Natur.

Alle beschriebenen klinischen Formen können neben-, nacheinander oder ineinander übergehend auftreten. Das simultane Auftreten von verschiedenen Formen und Formenkombinationen ist häufig.

Seltene Formen bzw. Unterformen sind der *pigmentierte* Lichen (Lichen planus pigmentosus) und der *anuläre* Lichen (Lichen planus anularis). Der Lichen planus anularis wird nach den Klassifikationen von Andreasen (1968) und von Tyldesley (1974) der retikulären Form zugeordnet. Der pigmentierte Lichen geht mit einer netzartigen oder mehr diffusen Schleimhautpigmentierung einher (inflammatorische Pigmentierung) und tritt vor allem bei ethnisch bedingter Pigmentierungsneigung auf. Nach Abheilung der Läsionen kann man oftmals eine verbliebene Schleimhautpigmentierung im Bereich des vormals betroffenen Areals beobachten (postinflammatorische Pigmentierung). Die zahlreichen Formen und Unterformen verdeutlichen insgesamt die variantenreiche Morphologie des oralen Lichen planus.

Nach einer anderen klinischen Einteilung des OLP (Klassifikation nach Tyldesley 1974) werden 3 Gruppen unterschieden:

- non-erosive Form
- minor-erosive Form
- major-erosive Form

Die *non-erosive* Gruppe umfasst retikuläre, papuläre, lineare, anuläre und plaqueförmige Schleimhautzeichnungen. Atrophie oder Ulzerationen kommen hingegen in dieser Gruppe nicht vor (Tyldesley et Field 1995).

In der *minor-erosiven* Gruppe werden atrophische, bullöse und ulzerative Läsionen zusammengefasst. Bei der *major-erosiven* Form ist das bestimmende Merkmal die ausgedehnte Ulzeration (Tyldesley 1974, Tyldesley et Field 1995).

Die Klassifikation von Eisen (2002) weist eine Einteilung des OLP in folgende 3 Gruppen auf:

- retikulär (inkl. weißer Linien, Plaques und Papeln)
- atrophisch und erythematös
- erosiv (inkl. Ulzerationen und Bullae)

### 1.2.3 Differentialdiagnosen des oralen Lichen planus

Aufgrund der morphologischen Vielfalt des oralen Lichen planus sind recht unterschiedliche Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen (Reichart et Philipsen 1999). Die Differentialdiagnosen sind daher entsprechend den einzelnen klinischen Formen des OLP gegliedert (s. Tab. 1).

Tab. 1 Differentialdiagnosen des oralen Lichen planus

Klinische Formen des oralen Lichen planus	Differentialdiagnosen
retikuläre Form	Morsicatio buccarum et labiorum (Wangen- und Lippenkaugen) Morsicatio linguae (Zungenkaugen) Epitheliolyse der Mundschleimhaut (mucosal peeling) durch Zahnpasta, Mundwasser u. a. Lupus erythematodes, diskoider Haarleukoplakie
papuläre Form	pseudomembranöse Candidiasis Koplik-Flecken bei Masern
Plaque-Form	Leukoplakie Leuködem weißer Schleimhautnävus Lupus erythematodes, systemischer und diskoider Verätzungen der Mundschleimhaut (aspirin burn)
erythematöse Form	Erythroplakie erythematöse Candidiasis Lupus erythematodes, systemischer und diskoider Pemphigus-Erkrankungen (Pemphigus vulgaris, paraneoplastischer Pemphigus) Pemphigoid-Erkrankungen (Schleimhautpemphigoid, bullöses Pemphigoid) Erythema exsudativum multiforme
ulzerative Form	Pemphigus-Erkrankungen Pemphigoid-Erkrankungen orale Manifestation des Morbus Crohn medikamenteninduzierte orale Ulzera (unerwünschte Arzneimittelwirkung)
bullöse Form	Pemphigus-Erkrankungen Pemphigoid-Erkrankungen lineare IgA-Dermatose

Neben diesen Differentialdiagnosen ist eine Unterscheidung zwischen oralem Lichen planus (OLP, idiopathisch) und oralen lichenoiden Läsionen zu treffen. Zu den oralen lichenoiden Läsionen (OLL) zählen medikamenteninduzierte orale lichenoiden Reaktionen, orale lichenoiden Läsionen assoziiert mit zahnärztlichen Restaurationsmaterialien (Amalgam, Gold, Composite u. a.), orale lichenoiden Kontaktläsionen durch Aromastoffe (Zimt, Menthol, Pfefferminze u. a.) und orale lichenoiden Läsionen bei der Graft-versus-Host-Erkrankung (s. S. 16).

### 1.2.4 Therapie des oralen Lichen planus

Die wichtigsten Therapien des oralen Lichen planus sind gegenwärtig anti-inflammatorisch und immunsuppressiv. Neben den medikamentösen Therapien umfasst die Behandlung des OLP auch nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen. Das Behandlungsziel sollte im Allgemeinen sein, atrophische und ulzerative Läsionen zu beseitigen, Beschwerden zu lindern und wenn möglich das Risiko der malignen Transformation zu verringern (Eisen et al. 2005).

#### Glukokortikoide

Die Therapie mit Glukokortikoiden kann zum einen als lokale Behandlung oder zum anderen als systemische Therapie erfolgen. Glukokortikoide wirken anti-inflammatorisch, immunsuppressiv, antiproliferativ und vasokonstringierend. Diese Wirkungen bilden auch die Grundlage für die therapeutische Anwendung bei entzündlichen Erkrankungen wie dem oralen Lichen planus.

#### Glukokortikoidwirkungsmechanismen

Die Glukokortikoidwirkungen beruhen auf genomischen und nichtgenomischen Wirkungsmechanismen. Die Mehrzahl der genomischen Effekte natürlicher und synthetischer Glukokortikoide werden über die Bindung des Glukokortikoids an seinen spezifischen Rezeptor, den Glukokortikoidrezeptor, vermittelt. Der ubiquitär exprimierte Glukokortikoidrezeptor (GR), ein im Zytosol lokalisiertes Protein, befindet sich durch die Bindung von Hitzeschockproteinen (HSP) noch in einem inaktiven Zustand. Das Glukokortikoid, das als lipophile Substanz die Zellmembran ungehindert passieren kann, gelangt in die Zelle und bindet an den Glukokortikoidrezeptor und es entsteht ein aktivierter Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex. Der Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex bindet nach gerichtetem Transport in den Zellkern an spezifische Stellen der DNA, die Glukokortikoid-responsiven-Elemente. Eine veränderte Genexpression der Zielgene, sowohl eine Aktivierung der Gentranskription (Transaktivierung) als auch eine Hemmung der Gentranskription (Transrepression), kann in der Folge ausgelöst werden. Während die meisten metabolisch und kardiovaskulär relevanten Zielgene aktiviert werden, erfahren die für die Immunantwort entscheidenden Gene, wie z. B. das Interleukin-2-Gen, eine Inhibition.

Viele der antiphlogistischen Eigenschaften von Glukokortikoiden lassen sich auf eine gehemmte Expression und Synthese von Entzündungsmediatoren zurückführen, wie Il-1, Il-2, Il-4, Il-6, TNF- $\alpha$ , sowie auf die Expressionshemmung wichtiger Adhäsionsmoleküle, deren Präsenz auf der Gefäßinnenseite für die Migration von Immunzellen in das Entzündungsgewebe von großer Bedeutung ist. Die genomischen Wirkungen werden in allen therapeutischen Dosierungen, auch in sehr niedrigen Dosen, ausgelöst und erst nach einer Latenzzeit (ca. 30 Minuten bis Stunden) beobachtet.

Neben den genomischen Wirkungen weisen die Glukokortikoide auch vom genomischen Rezeptor unabhängig ablaufende nichtgenomische Wirkungen auf, die bereits nach Sekunden bis wenigen Minuten beobachtbar sind. Als Mechanismen werden eine Wirkung über membranständige schnell reagierende Rezeptoren angesehen, die schon bei relativ niedrigen Konzentrationen auftritt (spezifische nicht-genomische Wirkung), und eine Wirkung durch physikochemische Wechselwirkungen mit der Zellmembran, die nur bei hohen Dosierungen eintritt (unspezifische nicht-genomische Wirkung). Die unterschiedlichen Wirkmechanismen der Glukokortikoide wurden als modulares Konzept der Glukokortikoidwirkungen (genomisch, spezifisch nicht-genomisch, unspezifisch nicht-genomisch) von Buttgerit et al. 1998 vorgestellt.

### **Topische Glukokortikoidtherapie**

Topische Glukokortikoide, zu denen beide Studienmedikamente zählen, stellen eine der wichtigsten Substanzgruppen zur Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen dar. Therapeutisch erwünscht sind insbesondere die antiphlogistischen und immunsuppressiven Glukokortikoidwirkungen. Diese Wirkungen bilden auch die Grundlage für die Anwendung bei entzündlichen und immunologisch vermittelten Erkrankungen wie dem oralen Lichen planus. In den Empfehlungen des »4. World Workshop on Oral Medicine« sind topische Glukokortikoide (+/– topische Antimykotika) Mittel der 1. Wahl bei der Therapie des OLP (Al-Hashimi et al. 2007).

Nach ihrer Wirkstärke werden topische Glukokortikoide in verschiedene Klassen eingeteilt (Klassen I – IV). Beide in der Studie angewandten Wirkstoffe gehören zur Klasse der mittelstark wirksamen Glukokortikoide (Einteilung nach Niedner 1998). Der Wirkstoff 1 (Methylprednisolonaceponat) ist ein nicht-halogeniertes Glukokortikoid der vierten Generation, während der Wirkstoff 2 (Triamcinolonacetonid) ein einfach halogeniertes (fluoriertes) Glukokortikoid der zweiten Generation ist. Die Anwendung des neuen Glukokortikoids Methylprednisolonaceponat wurde bisher noch nicht in der Therapie des oralen Lichen planus beschrieben, demgegenüber zählt Triamcinolonacetonid zu den am häufigsten angewandten topischen Glukokortikoiden.

Bisher in der Therapie des oralen Lichen planus angewandte Wirkstoffe (topisch) sind: Beclometason, Betamethasondipropionat, Betamethasonvalerat, Clobetasonbutyrat, Clobetasolpropionat, Dexamethason, Fluticasonpropionat, Fluocinolonacetonid, Fluocinonid, Hydrocortison, Hydrocortisonhemisuccinat, Mometasonfuroat und Triamcinolonacetonid.

Als Applikationsformen für die intraorale Therapie kommen Haftsalbe, Salbe, Adhäsivpaste, Gel, Pellets, Mundspülung, Spray, Kaudragées und Lutschpastillen in Betracht. Bei der Auswahl einer geeigneten Anwendungsform sind die Faktoren erkrankte Region(en) und deren Anzahl, insbesondere gingivale und/oder non-gingivale Lokalisation, Art und Intensität der Beschwerden und Compliance des Patienten von Bedeutung. Für die Behandlung kleinerer und einzelner Läsionen, die für den Patienten gut erreichbar sind, kommen Haftsalbe und Gel infrage, während bei ausgedehnten, multilokulären Läsionen und bei posterioren, nicht leicht zugänglichen Regionen Mundspüllösung und Spray Vorteile bieten können.

### **Systemische Glukokortikoidtherapie**

Mit der systemischen Glukokortikoidtherapie steht eine wirksame Behandlung zur Verfügung (Carbone et al. 2003), deren Einsatz aber durch die möglichen Nebenwirkungen begrenzt wird. Daher ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzens gegenüber den Risiken geboten und die Anwendung bestimmten Indikationen vorbehalten. Für die systemische Glukokortikoidtherapie beim OLP wurde auf dem »4. World Workshop on Oral Medicine« die Empfehlung gegeben, die Anwendung auf hauptsächlich 3 klinische Indikationen zu begrenzen: (1) OLP mit initial sehr starker und/oder ausgedehnter Ulzeration und Erythem, (2) Behandlung von refraktärem, hartnäckigem OLP oder (3) Behandlung von refraktärem, hartnäckigem Lichen planus in multiplen Regionen, einschließlich der Mundhöhle (Al-Hashimi et al. 2007).

Klinisch erwünschte Wirkungen sind die anti-inflammatorischen, immunsuppressiven und vaso-konstriktorischen Effekte. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Bluthochdruck, Diabetes (Manifestation eines latenten Diabetes oder Verschlechterung eines manifesten Diabetes), Cushing-Syndrom, Osteoporose, Osteonekrose, Glaukom, Katarakt, psychische Wirkungen, Infektanfälligkeit/Exazerbation von Infekten (viral, bakteriell, mykotisch) u. a. Sie sind von verschiedenen Faktoren abhängig, wie Therapiedauer, Dosis, Applikationsmodus, Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen, Grunderkrankungen, genetischer Prädisposition und der individuellen Toleranz (Niedner 1998). Allgemein kann man die Aussage treffen, dass eine kurz dauernde und niedrig dosierte Therapie die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen bedeutend einschränkt. Die Therapieentscheidung sollte daher unter Beachtung der Nebenwirkungen und der Risiko-Nutzen-Relation getroffen werden.

## **Calcineurininhibitoren**

Zu den Calcineurininhibitoren gehören Ciclosporin A und die beiden neueren Wirkstoffe Tacrolimus und Pimecrolimus. Sie sind Inhibitoren des Enzyms Calcineurin und gehören zur Klasse der Immunsuppressiva. Beide Substanzen binden mit unterschiedlicher Affinität an denselben intrazellulären Rezeptor (Makrophilin-12) und hemmen die Phosphatase Calcineurin. In der Folge wird die Synthese von inflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin-2 und Interleukin-4, und die Proliferation aktivierter T-Lymphozyten blockiert.

Beide Calcineurininhibitoren wirken anti-inflammatorisch und immunsuppressiv, wenn auch im Detail mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen. Ihre grundsätzliche Wirksamkeit ist in präklinischen und klinischen Studien bei der dermalen Anwendung nachgewiesen. Für die intraorale Anwendung liegen klinische Studien vor, die auch beim OLP die therapeutische Wirksamkeit zeigen (Swift et al. 2005, Gorouhi et al. 2007). In den Empfehlungen des »4. World Workshop on Oral Medicine« werden topische Calcineurininhibitoren derzeit als Mittel der zweiten Wahl (second-line therapy) bei der Therapie des OLP angesehen (Al-Hashimi et al. 2007). Ein Warnhinweis der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) für Protopic® (Tacrolimus) und Elidel® (Pimecrolimus), in dem auf ein mögliches Krebsrisiko (Hauttumoren, Lymphome) bei der dermalen Anwendung hingewiesen wird, ist zu beachten. Von der FDA wird darauf hingewiesen, dass diese Information die vorläufige Datenanalyse widerspiegelt und keine endgültige Aussage ist.

## **Nichtmedikamentöse Therapie**

Zur Therapie des OLP gehört die Beseitigung bzw. Minimierung gewebsschädigender Faktoren, zu denen lokale Reizfaktoren durch Zähne (Fehlstellungen, scharfe Zahnkanten) und Zahnersatz (überkonturierte Füllungs- und Kronenränder, raue Restaurationsoberflächen, nicht optimal gestaltete Prothesen u. a.) zählen. Bei der Einordnung in ein Therapieschema sind dies initiale Maßnahmen, die vor einer medikamentösen Behandlung kommen (Jungell 1991, Al-Hashimi et al. 2007). Auf die Bedeutung von guter Mundhygiene wiesen Holmstrup et al. (1990) hin, die in ihrer Arbeit einen positiven Einfluss durch Plaquereduktion bei Patienten mit gingivalem Lichen zeigten.

## 2 Zielstellung

### 2.1 Begründung des Themas

Topische Glukokortikoide, zu denen beide Studienmedikamente zählen, stellen eine der wichtigsten Substanzgruppen zur Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen dar. Therapeutisch erwünscht sind insbesondere die anti-inflammatorischen und immunsuppressiven Glukokortikoidwirkungen. Methylprednisolonaceponat (MPA) ist ein neues topisches Glukokortikoid der vierten Generation der Glukokortikoidentwicklung, das sich bei der dermalen Anwendung als sehr wirksam erwies (Bieber et al. 2007). In dem von Luger et al. (2004) vorgestellten therapeutischen Index (TIX) für topische Glukokortikoide wird dem MPA ein hoher Indexwert (2,0) gegeben, der ein günstiges Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen ausdrückt. Grundlage für die Bewertung ist die gute antiphlogistische Wirkung bei geringer atrophogener Wirkung und geringem allergenem Potential.

Die Anwendung des neuen Glukokortikoids Methylprednisolonaceponat wurde bisher noch nicht in der Therapie einer Mundschleimhauterkrankung beschrieben und soll in der Studie erstmals bei der Therapie des oralen Lichen planus untersucht werden. Demgegenüber zählt Triamcinolonacetonid zu den am häufigsten angewandten topischen Glukokortikoiden und wurde als Vergleichsglukokortikoid ausgewählt. Aufgrund der geringen antiproliferativen bzw. atrophogenen Wirkung des MPA (Zaumseil et al. 1993) könnte sich das Glukokortikoid als besonders wirksam bei der ulzerativen und erythematösen/atrophischen Form zeigen, also bei den klinischen Formen mit dem höchsten Schweregrad des OLP. Ein Ziel der Studie ist es daher, neben der generellen Wirksamkeitsbewertung auch die formenspezifische Wirkung der Studienmedikationen zu untersuchen. Die Nachuntersuchungsergebnisse sollen der kritischen Bewertung des Therapieergebnisses nach 3 und 6 Monaten dienen.

### 2.2 Ziele

#### Hauptziel

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit des neuen topischen Glukokortikoids

Methylprednisolonaceponat (Verum 1)

im Vergleich zum Referenzglukokortikoid

Triamcinolonacetonid (Verum 2)

und zu Placebo bei Patienten mit oralem Lichen planus zu untersuchen.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit wird die klinisch ausgemessene Läsionsgröße des OLP genutzt.

Die Hauptzielgröße der Studie ist die Veränderung der »Gesamtgröße aller OLP-Läsionen«, die anhand des Größenindex quantifiziert wird.

## Weitere Studienziele

Die Therapiewirkung wird zusätzlich anhand weiterer klinischer Kriterien und immunhistologischer Merkmale bewertet.

## Klinische Studienziele

- Beurteilung der klinischen Merkmale »Anzahl der erkrankten Regionen«, »Erythemintensität« und »Intensität der weißlichen Läsionen«.
- Gibt es Wirkungsunterschiede zwischen beiden Glukokortikoiden bei den einzelnen Formen?
- Veränderte sich die Relation zwischen den einzelnen Formen, insbesondere die Relation ulzerative Form/non-ulzerative Formen durch die Therapie?
- Die Verträglichkeit der Studienmedikationen, das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen soll geprüft werden.
- Wie wirkt die Therapie auf die Beschwerden bzw. den Beschwerdeverlauf?
- Wie stabil sind die erreichten Therapieergebnisse nach Behandlungsende?
- Welche Veränderungen des Therapieergebnisses nach Behandlungsende treten auf?
  - Klinische Veränderungen der Läsionsgröße
  - Art und Intensität der Beschwerden
  - Beschwerdefreiheit/Beschwerden (ja/nein)
  - Dauer der Beschwerdefreiheit/Beschwerden

Die Ergebnisse aller Fragestellungen sollen nach Unterschieden zwischen den Studiengruppen untersucht werden.

## Immunhistologische Studienziele

### Allgemein

Die im Verlauf der Therapie eingetretenen Veränderungen werden immunhistologisch anhand von ausgewählten Gewebsantigenen des Epithels und der Makrophagen untersucht. Die Darstellung der glukokortikoid-induzierten Veränderungen erfolgt mit den Epithel- und Makrophagenmarkern Calprotectin, CD163 und 25F9. Die immunphänotypisch bestimmten Makrophagensubpopulationen des inflammatorischen Zellinfiltrats werden quantitativ erfasst und der Vergleich vor Therapie zu nach Therapie gezogen.

### Speziell

- Wie hoch ist der Anteil der einzelnen Makrophagenpopulationen am inflammatorischen Infiltrat und welche Veränderungen treten durch die Therapie auf?
- Welchen Einfluss hat die Glukokortikoidtherapie auf die Expression des Calprotectins und dessen antimikrobielle Barrierefunktion? Nach Hinweisen für das Auftreten der oralen Candidiasis soll gesucht werden.
- Gibt es Unterschiede zwischen den beiden Glukokortikoiden im Hinblick auf die Antigenexpression der untersuchten Marker?
- Welche Veränderungen sind im Expressionsmuster des Epithels zu beobachten?
- Vergleich der anti-inflammatorischen Wirkstärke der beiden Glukokortikoide, basierend auf der beobachteten CD163-Expression. Ist ein Unterschied der Expression von CD163 zwischen beiden Therapien festzustellen?

### 3 Material und Methodik (Klinischer Teil)

#### 3.1 Studienbeschreibung und Studiendesign

Als Studiendesign wurde die prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Untersuchung im Parallelgruppenvergleich angewandt.

Das neue topische Glukokortikoid Methylprednisolonaceponat (MPA) wurde dabei mit dem Referenzglukokortikoid Triamcinolonacetonid (TCA) verglichen und auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht. Triamcinolonacetonid wurde zum Vergleich ausgewählt, weil es der Wirkstoff eines der am häufigsten angewandten Handelspräparate (Volon<sup>®</sup> A Haftsalbe) ist und eine Standardtherapie mit bekanntem Wirkungsprofil darstellt.

Die vorliegende Studie wurde in der Abteilung für Oralchirurgie und zahnärztliche Röntgenologie des Universitätsklinikums Charité am Campus Virchow-Klinikum im Zeitraum von 01/2002 bis 10/2005 durchgeführt. Pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen, Stabilitätsprüfungen der Studienmedikation und eine Pilotstudie fanden zuvor statt.

#### Studiengruppen

Drei Studiengruppen gleicher Patientenzahl (n = 20 je Gruppe) wurden gebildet.

- |   |                           |
|---|---------------------------|
| • Studiengruppe 1 (Verum 1, Prüfmedikation)       | Methylprednisolonaceponat |
| • Studiengruppe 2 (Verum 2, Vergleichsmedikation) | Triamcinolonacetonid      |
| • Studiengruppe 3 (Placebo)                       | wirkstofffreie Lösung     |

#### Patienten

Die entsprechend den Einschluss- und Ausschlusskriterien (s. 3.2) ausgewählten 60 Studienpatienten kamen aus dem Einzugsbereich der Klinik (Berlin und Brandenburg) und wurden in der Abteilung für Oralchirurgie behandelt.

#### 3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Festlegung der Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studie erfolgte im Wesentlichen mit folgenden Zielen (Trampisch et Windeler 1997):

- Sicherstellung der Indikation für die Therapie
- Verringerung von Risiken für die Patienten
- Verminderung der Heterogenität der untersuchten Patientengruppe

Entsprechend den nachfolgenden Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie Kontraindikationen wurden die Studienpatienten ausgewählt.

### **Einschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie galten:

- Klinische und histologische Diagnose »Oraler Lichen planus« entsprechend den Kriterien der WHO (1978, 1997)
- Vorhandensein von subjektiven Symptomen bzw. ein Mindestpunktwert von  $\geq 6$  des Basisindex
- Erteiltes Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Information und Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

### **Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren:

- Gravidität und Laktation
- Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die eine Studienteilnahme nicht ermöglichten
- Systemische Kortikoidtherapie innerhalb der letzten 3 Monate und topische Kortikoidtherapie innerhalb der letzten 2 Monate vor Studienbeginn
- Systemische Therapie des oralen Lichen planus innerhalb der letzten 3 Monate und topische Therapie des oralen Lichen planus innerhalb der letzten 2 Monate vor Studienbeginn
- Andere Therapie(n) im Mund-Rachen-Raum (inkl. größere zahnärztliche Behandlungen und Selbstmedikation) während der Studiendauer
- Orofaziale Schmerzen (dentogener Ursache, des Kiefergelenks, der Nasennebenhöhlen, der Speicheldrüsen u. a.) und deren Therapie
- Orale lichenoidale Läsionen (OLL)
  - Orale lichenoidale Medikamentenreaktionen
  - Orale lichenoidale Läsionen, assoziiert mit zahnärztlichem Restaurationsmaterial (Amalgam, Gold- und Palladiumlegierungen, Composite)
  - Orale lichenoidale Läsionen bei der Graft-versus-Host-Erkrankung
  - Orale lichenoidale Kontaktläsionen durch Aromastoffe (Zimt, Menthol, Pfefferminze u. a.) (Kriterien für die OLL siehe S. 16)
- Einnahme von Analgetika
- Nicht abgeschlossene Wundheilung nach chirurgischem Eingriff (einschließlich Biopsie) im Mund-Rachen-Raum
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung

## Kontraindikationen

Als Kontraindikationen galten:

- Magen-Darm-Ulzera
- Nierenerkrankungen und Nierenfunktionseinschränkungen
- Bakterielle und virale Infektionen des Mund-Rachen-Raumes
- Candidiasis (orale, pharyngeale, ösophageale, gastrointestinale und systemische Form) und andere Mykosen mit o. g. Lokalisation
- Periorale Dermatitis
- Bekannte Unverträglichkeit oder Allergie gegen den Wirkstoff oder einen der Inhaltsstoffe der Studienmedikation

### 3.3 Oraler Lichen planus und orale lichenoiden Läsionen

Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien sollten nur Patienten mit oralem Lichen planus (idiopathischer OLP) in die Studie einbezogen und orale lichenoiden Läsionen ausgeschlossen werden. Orale lichenoiden Reaktionen oder Läsionen (OLR oder OLL) sind dem OLP klinisch und histologisch ähnliche Läsionen, haben aber eine identifizierbare Ätiologie (Eisen et al. 2005, Scully et Carrozzo 2008). Zum Ausschluss oraler lichenoiden Läsionen wurden folgende Kriterien angewandt:

- Orale lichenoiden Medikamentenreaktionen

Medikamentenanamnese:

Einnahme von Medikamenten, die orale lichenoiden Reaktionen hervorrufen können.

Ausschluss aller Patienten, die Medikamente mit beschriebenen lichenoiden Arzneimittelreaktionen und substanzverwandte Präparate einnehmen.

- Orale lichenoiden Läsionen assoziiert mit zahnärztlichem Restaurationsmaterial (Amalgam, Gold- und Palladiumlegierungen, Composite)

Lokalisation (Ausschlusskriterium):

Enge topographische Beziehung zwischen lichenoiden Läsionen und den zahnärztlichen Restaurationen. Läsionsausdehnung ist begrenzt auf ein Areal mit engem Kontakt zu dem Restaurationsmaterial (Typ 1) und Läsionen, die in der Kontaktzone und in darüber hinausgehenden Bereichen lokalisiert sind (Typ 2). Dies entspricht der Definition und Klassifikation lichenoiden Läsionen von Bolewska et al. (1990) und Östman et al. (1996).

Lokalisation (Einschlusskriterium):

Als Kriterium, das für einen OLP spricht, mussten mehrere lichentypische Läsionen ohne topographische Nähe zu Restaurationen vorhanden sein (Thornhill et al. 2003).

Solche restaurationsfernen Läsionen sind insbesondere in Regionen wie Gaumen, Zungenrücken, Zungenunterseite, Mundboden, Lippenrot und unbezahnten Kieferabschnitten zu finden.

- Orale lichenoidale Läsionen bei der Graft-versus-Host-Erkrankung  
Allgemeinanamnese: Knochenmarktransplantation
- Orale lichenoidale Kontaktläsionen durch Aromastoffe (Zimt, Menthol, Pfefferminze u. a.)  
Anamnese:  
Anwendung zimt-, menthol- und pfefferminzhaltiger Produkte (Geschmacks- und Aromastoffe in Süßigkeiten, Kaugummi, Mundwasser, Zahnpasta, ätherischen Ölen u. a.).

### 3.4 Studienmedikationen

#### 3.4.1 Methylprednisolonaceponat (Verum 1)

Methylprednisolonaceponat (MPA) ist ein nicht-halogeniertes, partialsynthetisches Glukokortikoid der vierten Generation. Das Wirkstoffmolekül zeichnet sich durch eine zweifache Veresterung in der C-17- und C-21-Position aus, wodurch die Lipophilie deutlich gesteigert ist. Methylprednisolonaceponat ist ein bei Raumtemperatur geruchloses, weißes Pulver. Es ist leicht löslich in Ethanol und Ether, schwer löslich in Aceton und praktisch unlöslich in Wasser. Methylprednisolonaceponat ist als Fertigarzneimittel zur dermalen Anwendung unter dem Namen Advantan® erhältlich, als Mundspüllösung jedoch nicht.

#### 3.4.2 Triamcinolonacetonid (Verum 2)

Triamcinolonacetonid (TCA) gehört zur Gruppe der halogenierten Glukokortikoide der zweiten Generation. Das Molekül weist eine einfache Halogenierung (Fluorierung) in Position C-9 auf. Triamcinolonacetonid ist ein weißes, kristallines Pulver, das in Wasser nur sehr wenig löslich ist. Der Name des Handelspräparates für die intraorale Anwendung ist Volon® A Haftsalbe oder Kenalog® bzw. Kenacort® A in Orabase® (außerhalb Deutschlands). Eine Triamcinolonacetonid-Mundspüllösung steht nicht als Fertigarzneimittel zur Verfügung.

#### 3.4.3 Placebo

Als Placebo diente eine wirkstofffreie Lösung mit derselben Lösungsgrundlage wie für die Verumpräparate, die im Aussehen identisch mit den Wirkstoffpräparaten war (farblos). Um einen leicht bitteren Geschmack ähnlich den Verumlösungen zu erreichen, wurde der Lösungsgrundlage als Bitterstoff Chinindihydrochlorid (0,01 g/100 g Lösung) zugegeben. Die auf Wasser-Cyclodextrin-Basis bestehende Placebo-Mundspüllösung erhielten die Patienten in gleich aussehenden Flaschen und Umverpackungen wie die Verumlösungen.

### 3.4.4 Rezeptur der Lösung

Bei der Rezeptur einer Glukokortikoid-Mundspüllösung besteht die Schwierigkeit hauptsächlich in der geringen Wasserlöslichkeit der Glukokortikoide, der Instabilität bei neutralem pH-Wert und dem bitteren Geschmack (Kristmundsdóttir et al. 1996, Holbrook et al. 1998). Dies ist ebenfalls zutreffend für beide in der Studie angewandten Glukokortikoide. Um diese Limitationen zu überwinden, wurde eine Rezeptur mit Cyclodextrinen gewählt (siehe unten), die aufgrund ihrer Eigenschaften in der Lage sind, Löslichkeit und Stabilität der Wirkstoffe in wässriger Lösung zu bewirken.

#### Wirkstoffe

Wirkstoff 1: Methylprednisolonaceponat

Wirkstoff 2: Triamcinolonacetonid

Beide Wirkstoffe gehören gemäß ihrer Wirkstärke zur Gruppe der mittelstark wirksamen topischen Glukokortikoide (Einteilung nach Niedner 1998).

#### Wirkstoffkonzentration

0,1 % Methylprednisolonaceponat

0,1 % Triamcinolonacetonid

#### Weitere Bestandteile der Lösung

Benzalkoniumchlorid	0,02 g
Na-EDTA	0,05 g
Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin	20,00 g
Aqua ad iniectabilia	ad 100,00 g

#### Cyclodextrine

Cyclodextrine sind ringförmige Kohlenhydrate, die beim enzymatischen Abbau von Stärke gebildet werden. Sie bestehen aus 6, 7 oder 8 Glukosemolekülen, die durch Maltosebindung miteinander verknüpft sind und als  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrine bezeichnet werden. In den durch die Ringstruktur gebildeten Hohlraum können fremde Moleküle (Gastmoleküle) eingeschlossen werden. Diese bemerkenswerte Fähigkeit, anderen Molekülen Platz zu bieten und mit ihnen Einschlussverbindungen (Kavitate) zu bilden, ermöglicht es, Cyclodextrine als Trägersubstanz u. a. für Medikamente einzusetzen. Das Innere des Cyclodextrinmoleküls ist hydrophob und das Äußere hydrophil. Durch ihre hydrophile Außenseite sind Cyclodextrine leicht in Wasser löslich und das hydrophobe Innere bietet einen Hohlraum für schlecht wasserlösliche Gastmoleküle, wie Glukokortikoide.

Für die Studienmedikation wurde Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin (Cavasol<sup>®</sup>, Wacker-Chemie) verwendet, das mit den anderen Bestandteilen der Lösung 4 Stunden kalt verrührt wurde. Zur Lösungsvermittlung von Methylprednisolonaceponat (Wirkstoff 1) war ein Cyclodextrinanteil von 20g/100g Lösung erforderlich, während für Triamcinolonacetonid (Wirkstoff 2) 7g/100g Lösung ausreichend wären. Um eine gleiche Lösungsgrundlage für Verum 1, Verum 2 und Placebo zu verwenden, wurde die höhere Cyclodextrinkonzentration von 20g/100g Lösung für alle Gruppen gewählt. Die Lösung wurde in der Apotheke der Charité hergestellt und für jeden Patienten 2 – 3 Tage vor Therapiebeginn zubereitet.

### **3.4.5 Dosierung und Anwendung**

Ein Dosierungsschema mit schrittweiser Reduktion der Applikationsfrequenz (Ausschleichen aus der Therapie) wurde gewählt.

Die Mundspüllösung wurde für die 4-wöchige Therapie wie folgt dosiert:

4 x täglich in der 1. Woche

3 x täglich in der 2. Woche

2 x täglich in der 3. Woche

2 x täglich in der 4. Woche

Folgende Anwendungshinweise wurden dem Patienten gegeben:

»Spülen Sie mit 10 ml der Mundspüllösung (siehe rote Markierungslinie am Messbecher) 3 Minuten den Mund aus. Danach spucken Sie die Flüssigkeit aus. Die Mundspüllösung ist unverdünnt anzuwenden und soll nicht geschluckt werden.«

Die tägliche Dosierung und weitere Anwendungshinweise fanden sich im Patiententagebuch sowie auf einem Erinnerungsblatt zur Medikamenteneinnahme.

### **Therapiedauer**

Die Behandlung dauerte 4 Wochen.

### 3.5 Stratifizierung und Randomisierung

Die Patienten wurden durch Randomisierung einer der drei Studiengruppen zugeordnet. Eine wichtige Einflussgröße für das Therapieergebnis ist der initiale Schweregrad der Erkrankung, der am geeignetsten durch die klinischen Formen des OLP repräsentiert wird und daher als Stratifikationsvariable gewählt wurde. Eine unerwünschte (zufällige) Ungleichverteilung der verschiedenen klinischen Formen des Lichen planus in den drei Studiengruppen (z. B. eine vergleichsweise große Zahl von Patienten mit ulzerativer Form in einer der Therapiegruppen) sollte vermieden werden. Durch Zuordnung der verschiedenen morphologischen Formen entweder zu Stratum 1 (niedriger Schweregrad) oder Stratum 2 (höherer Schweregrad) wurden zunächst zwei Strata gebildet (s. Abb. 1). Der Schweregrad wurde anhand der Region mit dem höchsten Schweregrad (Studienregion) beurteilt und der jeweiligen Schicht zugeordnet. Durch die unterschiedlichen Formenkombinationen des OLP bei einem Patienten kommen in einem Stratum auch klinische Formen aus der jeweils anderen Formengruppe vor.

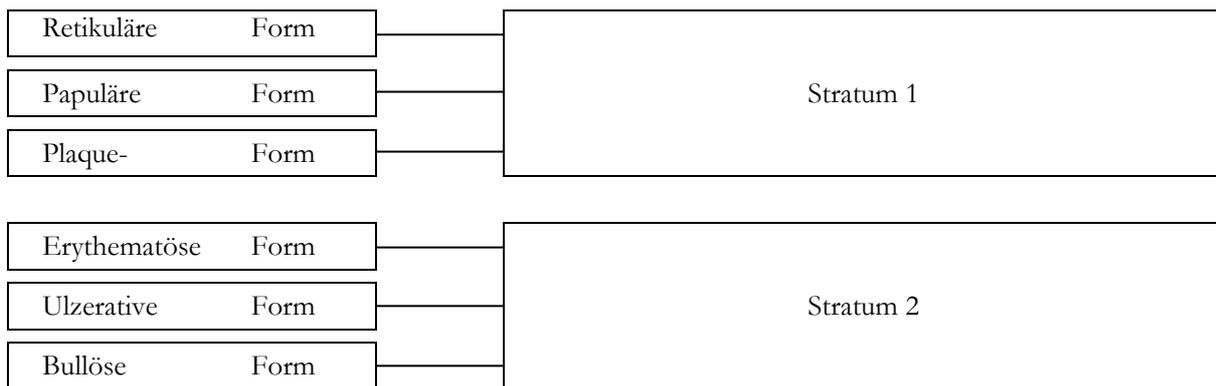


Abb. 1 Stratifizierung entsprechend den klinischen Formen des oralen Lichen planus.

Anschließend an die Stratifizierung wurde nach Schichten getrennt randomisiert (*stratifizierte Randomisierung*). Die Randomisierung erfolgte blockweise (Blocklänge: 6) unter Verwendung von Tabellen aus computererstellten Zufallszahlen. Das Institut für Medizinische Biometrie der Charité erstellte die Randomisierungslisten, die weder dem Prüfarzt noch den Patienten bekannt waren.

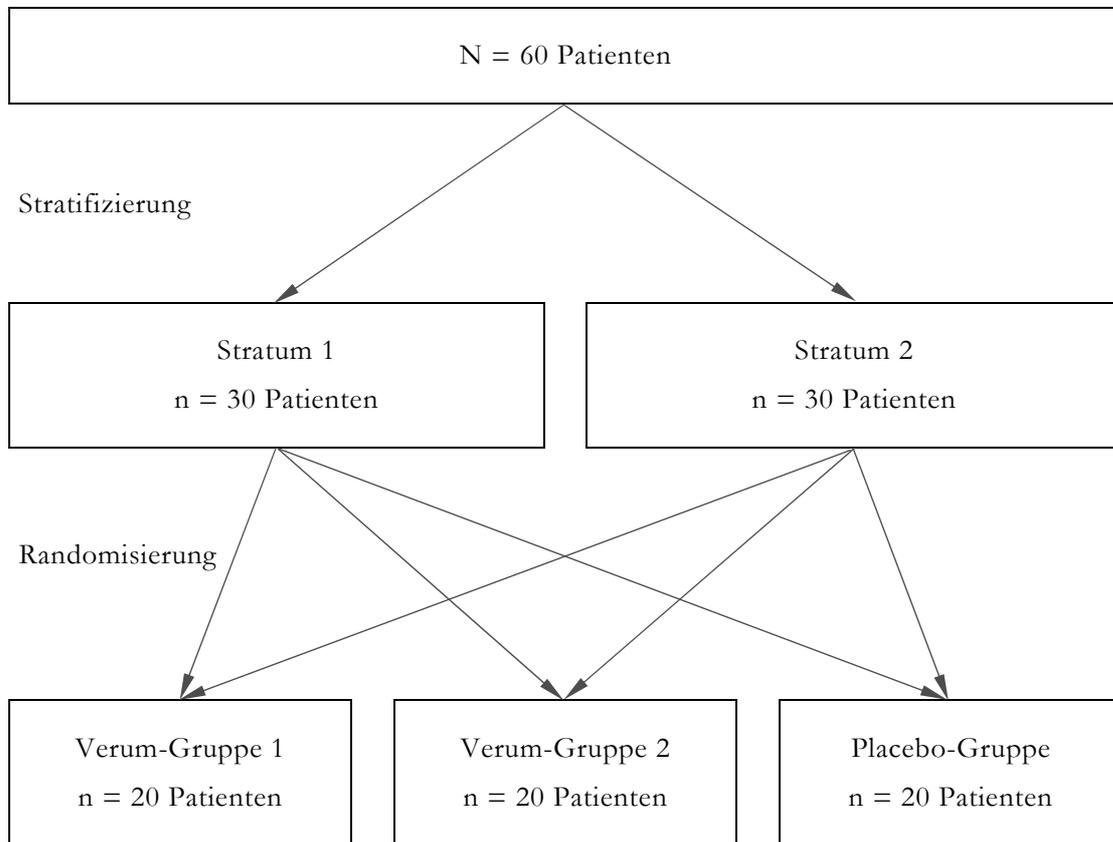


Abb. 2 Stratifizierung und Randomisierung

### 3.6 Studienablauf und Untersuchungen

Die Patienten wurden im Studienverlauf zu insgesamt 12 Zeitpunkten (mit Vor- und Nachuntersuchungen) untersucht. Die einzelnen Untersuchungen erhielten die Kurzbezeichnung U 1 – U 12 (Abbildung 3).

1. Untersuchung	U 1	Ein- und Ausschlusskriterien, Patienten-Information
2. Untersuchung	U 2	Anamnese, Candida-Diagnostik, kulturell
3. Untersuchung	U 3	Indices, Candida-Diagnostik, exfoliativ, Biopsie 1
4. Untersuchung	U 4	Nahtentfernung, Randomisierung
Therapiebeginn	U 5	Indices
Ende 1. Therapiewoche	U 6	Indices
Ende 2. Therapiewoche	U 7	Indices
Ende 3. Therapiewoche	U 8	Indices
Ende 4. Therapiewoche	U 9	Indices
		Candida-Diagnostik, kulturell, Biopsie 2
1. Nachuntersuchung	U 10	Nahtentfernung
2. Nachuntersuchung	U 11	Indices
3. Nachuntersuchung	U 12	Indices, Candida-Diagnostik, kulturell, Studienende

**Medikation**

Indices = Schweregrad-Indices (OLP) und Plaque-Index (U 3 und U 12)

Abb. 3 Studienablauf mit 12 Untersuchungen (U 1 – U 12)

#### Untersuchungszeitpunkte

Von den 12 Untersuchungszeitpunkten lagen 5 vor dem Therapiebeginn (U 1 – U 5), 4 während der Therapie (U 6 – U 9) und 3 nach Ende der Therapie (U 10 – U 12).

#### Untersuchungen vor Therapiebeginn (U 1 – U 5)

Für die Voruntersuchungen waren folgende Zeitpunkte festgelegt:

6 Wochen, 5 Wochen, 4 Wochen, 3 Wochen und 1 Tag (baseline) vor Therapiebeginn.

#### Untersuchungen während der Therapie (U 6 – U 9)

Im Therapieverlauf erfolgten die Untersuchungen am Ende jeder Therapiewoche:

Tag 7, Tag 14, Tag 21 und Tag 28. Zu diesen Zeitpunkten wurde das Behandlungsergebnis anhand der Schweregradindizes beurteilt und fotodokumentiert.

## Nachuntersuchungen (U 10 – U 12)

Die Nachuntersuchungen fanden 1 Woche, 3 und 6 Monate nach dem Ende der Behandlung statt und dienten zur Beurteilung, ob und inwieweit das Ergebnis stabil blieb. Die Patienten der Placebogruppe, die aus ethischen Gründen unmittelbar nach der Placebogabe mit einem Verum behandelt wurden, sind außerhalb der Studie nachuntersucht worden (s. Abb. 6, S. 41).

### 3.7 Bewertung der Therapieergebnisse

Die Therapieergebnisse der 3 Studiengruppen wurden nach klinischen Bewertungskriterien und anhand von Kriterien aus Patientensicht beurteilt. Die Therapiewirkung wurde dazu wöchentlich am Ende jeder Therapiewoche (Tag 7, Tag 14, Tag 21 und Tag 28) bewertet.

Die folgenden Bewertungskriterien wurden gewählt:

- Größe (Ausdehnung) der Läsionen, unterschieden nach klinischer Form
- Anzahl der erkrankten Regionen
- Art und Intensität der Beschwerden
- Dauer der Beschwerden bzw. der Beschwerdefreiheit

Anhand der o. g. Kriterien wurde für die Studie ein neuer Index entwickelt und die Therapiewirksamkeit der Studienmedikationen danach bewertet. Mit dem Index wurden getrennt voneinander klinische Symptome und subjektive Symptome der Erkrankung beurteilt.

#### 3.7.1 Bewertung der Therapieergebnisse (klinische Kriterien)

Grundlage der klinischen Bewertung ist die Klassifikation des OLP nach Andreasen (1968) in sechs Formen (retikuläre, papuläre, plaqueförmige, atrophische, ulzerative und bullöse Form). Im Unterschied zur Originalbeschreibung von Andreasen wurde indessen »atrophische Form« durch »atrophisch/erythematöse Form« ersetzt. Ziel der Bewertung war, mögliche Therapieunterschiede, auch geringeren Grades sowie zwischen den klinischen Formen des OLP, zu erfassen.

#### Klinischer Index

Der Index ist unterteilt in einen Basisindex und Ergänzungsindizes. Mit dem Basisindex werden die Hauptmerkmale (klinische Form und Größe der Läsionen) erfasst, während die Ergänzungsindizes zusätzliche Merkmale einzelner OLP-Formen (z. B. Intensität des Erythems) beinhalten. Das Bewertungsmerkmal des Basisindex ist die Größe der Läsionen (G), unterschieden nach klinischer Form (Basisindex = Größenindex), die Bewertungsmerkmale der Ergänzungsindizes sind weißliche Intensität (W) und Erythemintensität (E).

Der Index ist für die Beurteilung aller klinischen Formen anwendbar, die sowohl einzeln als auch in allen verschiedenen Formenkombinationen vorkommen können.

### Größenindex (Basisindex)

Die Größe der Läsion(en) wurde anhand von 4 Bewertungsgraden erfasst, differenziert nach klinischer Form.

#### G (Größe der Läsionen)

- Grad 0 keine klinische(n) Läsion(en)
- Grad 1 Läsionsausdehnung  $< 1 \text{ cm}^2$
- Grad 2 Läsionsausdehnung  $1 - 3 \text{ cm}^2$
- Grad 3 Läsionsausdehnung  $> 3 \text{ cm}^2$

Der Bewertungsgrad »keine klinische(n) Läsion(en)« ist definiert als klinisch gesunde Mukosa ohne Erkrankungszeichen. Die Läsionsgröße wurde am Patienten mithilfe von Umrissdarstellungen der Größen  $1 \text{ cm}^2$  und  $3 \text{ cm}^2$  auf flexibler Transparentfolie ausgemessen (Abb. 4).

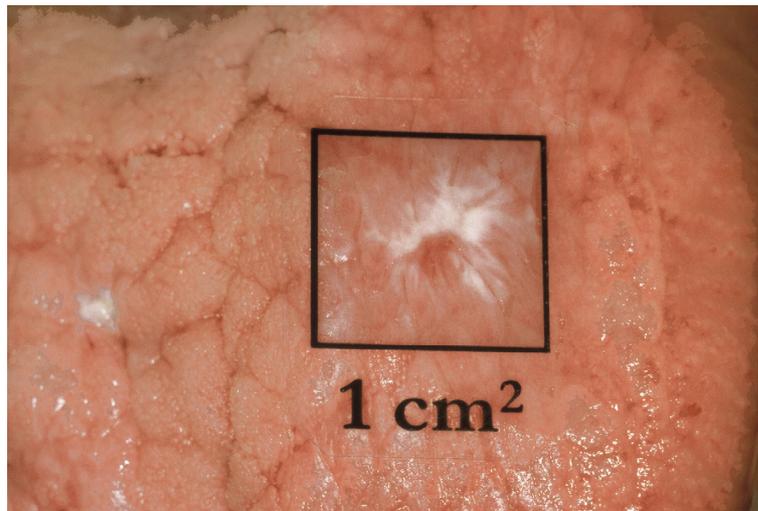


Abb. 4 Lichen planus der Zunge, Plaqueform mit Umriss-schablone von  $1 \text{ cm}^2$ . Mattweiße plaqueförmige Läsion von geringer Ausdehnung (Größenindex: Grad 1).

Mit zunehmender Größe und zunehmendem Schweregrad der klinischen Formen erhalten die Läsionen einen höheren Punktwert. Eine retikuläre/papuläre Läsion bekommt größenabhängig eine Punktzahl von 1 bis 3, eine plaqueförmige/erythematöse Läsion eine Punktzahl von 1,5 bis 4,5 und eine ulzerative/bullöse Läsion eine Punktzahl von 2 bis 6 im Basisindex (Punktwerte siehe Tabelle 2).

Tab. 2 Punktzahlen des Größenindex (Basisindex)

Klinische Formen	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
retikuläre/papuläre Form	0	1	2	3
Plaque-Form/erythematöse Form	0	1,5	3	4,5
ulzerative/bullöse Form	0	2	4	6

### **Gesamtgröße aller klinischen Läsionen (Hauptzielkriterium)**

Die Größe aller Läsionen wurde mit dem Größenindex beurteilt und ein Gesamtpunktwert für die Größe aller klinischen Formen errechnet (Gesamtgröße aller OLP-Läsionen). Die verschiedenen klinischen Formen wurden dazu entsprechend ihrem Schweregrad unterschiedlich gewichtet.

### **Größe aller Läsionen einer klinischen Form**

Die Größe aller Läsionen einer klinischen Form wurde bewertet und ein Punktwert für die Größe der jeweiligen klinischen Form gebildet (z. B. Gesamtgröße der retikulären Form). Die Größenanteile der einzelnen klinischen Formen an der Gesamtgröße aller Läsionen wurden dargestellt und die Veränderung durch die Therapie erfasst.

### **Index Intensität der weißlichen Formen (Ergänzungsindex)**

Die Intensität der weißlichen Formen (retikulär, papulär und plaqueförmig) wurde mit diesem Index bewertet. Die Intensitätsgrade reichen von Grad 1 (blass) bis Grad 3 (intensiv).

### **W (Weißliche Intensität)**

- Grad 1 blasse weißliche Zeichnung  
Schwach ausgeprägte, blasse semitransparente weißliche Färbung.  
Die darunter liegende Mukosaschicht ist durchscheinend erkennbar (schleierartiges Trübungszeichen).
- Grad 2 weißliche Zeichnung  
Mittelgradig ausgeprägte, non-transparente weißliche Zeichnung.  
Die Mukosa erscheint verdickt.
- Grad 3 intensive weißliche Zeichnung  
Stark ausgeprägte, non-transparente Weißfärbung (porzellanweiß).  
Die mattweiße Verdickung ist deutlich zu erkennen. Die Mukosa erscheint wie von einer weißlichen bedeckenden Schicht überzogen.

## **Erythemindex (Ergänzungsindex)**

Die Intensität des mukosalen Erythems wurde bewertet. Intensitätsunterschiede konnten anhand von 3 Graden näher beschrieben werden.

### **E (Erythemintensität)**

Grad 1    blassrot

Grad 2    rot

Grad 3    hochrot

## **Bewertete Regionen der Mundschleimhaut**

Alle Mundschleimhaut-Regionen eines Patienten wurden zur Bewertung des Therapieergebnisses beurteilt. Die Regionen wurden dazu nach ihrer Größe in zwei Gruppen eingeteilt, in größere Regionen (Hauptregionen) und kleinere Regionen. Die Hauptregionen wurden mithilfe der klinischen Indizes (Basis- und Ergänzungsindex) bewertet, während für die kleineren anatomischen Regionen das Untersuchungsziel nur war, das Auftreten der Erkrankung festzustellen («erkrankte – nicht erkrankte Region«).

Die topographische Klassifikation der Mundschleimhaut von Roed-Petersen und Renstrup (1969) diente zur Einteilung der Regionen. Bestimmte aneinander grenzende Lokalisationen sind zusammengefasst und ergeben folgende zu bewertende anatomische Regionen. Die in Klammern angegebenen Zahlen sind die Zahlen des Klassifikationsschemas der Originalpublikation von Roed-Petersen et Renstrup (1969).

### **Größere Regionen (Hauptregionen)**

- Wangenschleimhaut, rechts (2)
- Wangenschleimhaut, links (4)
- Oberlippe, Lippenschleimhaut (5)
- Oberlippe, Lippenrot (42)
- Unterlippe, Lippenschleimhaut (6)
- Unterlippe, Lippenrot (43)
- Zungenrücken, rechts (33), links (34) und Zungengrund (35)
- Zungenrand, rechts (30)
- Zungenrand, links (31)
- Zungenunterseite, rechts (28) und links (29)
- Mundboden, rechts (25), links (27) und anterior (26)
- Harter Gaumen, rechts (36) und links (37)
- Weicher Gaumen, rechts (38) und links (39)

Bei unbezahnten Patienten wurde zusätzlich der zahnlose Alveolarfortsatz entsprechend nachfolgender Einteilung bewertet.

- Alveolarfortsatz, Oberkiefer bukkal rechts (13) und palatinal rechts (19)
- Alveolarfortsatz, Oberkiefer labial (14) und palatinal (20)
- Alveolarfortsatz, Oberkiefer bukkal links (15) und palatinal links (21)
- Alveolarfortsatz, Unterkiefer bukkal rechts (16) und lingual rechts (22)
- Alveolarfortsatz, Unterkiefer labial (17) und lingual (23)
- Alveolarfortsatz, Unterkiefer bukkal links (18) und lingual links (24)

Ein teilbezahnter Alveolarfortsatz wurde zu den nachfolgend genannten kleineren Lokalisationen gezählt. Er wurde nur beurteilt, wenn 3 oder mehr Zähne fehlten und die Bewertung nicht durch festsitzenden Zahnersatz (Brücke) eingeschränkt war.

Die folgenden kleineren Regionen wurden nur danach beurteilt, ob sie erkrankt sind oder nicht (Ja- oder Nein-Entscheidung) und die klinische(n) Form(en) erfasst.

#### **Kleinere Regionen**

- Mundwinkel, rechts (1)
- Mundwinkel, links (3)
- Umschlagfalte, Oberkiefer rechts (7)
- Umschlagfalte, Oberkiefer labial (8)
- Umschlagfalte, Oberkiefer links (9)
- Umschlagfalte, Unterkiefer rechts (10)
- Umschlagfalte, Unterkiefer labial (11)
- Umschlagfalte, Unterkiefer links (12)
- Zungenspitze (32)
- Plica pterygomandibularis, rechts (40)
- Plica pterygomandibularis, links (41)
- Uvula
- Teilbezahnter Alveolarfortsatz mit 3 oder mehr fehlenden Zähnen

## Bewertung der Mund- und Prothesenhygiene

### Mundhygiene

Zur Bewertung der Mundhygiene wurde der Plaque-Index (PLI) nach Silness et L oe (1964) angewandt, mit dem die Plaquebildung im Bereich des Gingivarandes anhand von 4 Graden bestimmt wird. Die Bewertung erfolgte an 4 Stellen eines Zahnes (mesio-bukkal, bukkal, disto-bukkal, palatinal/lingual) und daraus wurde der Indexwert aller Zähne nach folgender Formel berechnet:

$$\text{PLI} = \frac{\text{Summe der Messwerte aller Zähne}}{\text{Summe der Messorte aller Zähne}}$$

Als verbale Bewertung der Mundhygiene galt für den errechneten Plaque-Index (PLI) folgende Einteilung:

PLI	< 0,3	sehr gut
PLI	0,3 < 0,6	gut
PLI	0,6 < 0,9	mäßig
PLI	0,9 ≤ 1,2	schlecht
PLI	> 1,2	sehr schlecht

### Prothesenhygiene

Bei Patienten mit Prothesen (Teil- und Totalprothesen) wurde die Prothesenpflege mit dem klinischen Prothesenhygiene-Score nach Blair et al. (1995) beurteilt. Mit dem Score werden die mukosazugewandten Prothesenseiten anhand einer 5-Grad-Einteilung nach dem Vorkommen von Plaque beurteilt.

Grad 0	sehr gut
Grad 1	gut
Grad 2	mäßig
Grad 3	schlecht
Grad 4	sehr schlecht

Der Plaque-Index und der Prothesenhygiene-Score wurden zur Voruntersuchung (U 3) und bei der Nachuntersuchung (U 12) bestimmt.

### 3.7.2 Bewertung der Therapieergebnisse (Patientenbewertung)

Die Beschwerden und deren Veränderungen wurden aus Sicht der Patienten mit einer visuellen Analogskala (VAS) und drei verbalen Skalen beschrieben. Alle Skalen wurden durch Selbsteinschätzung der Patienten ausgefüllt und befanden sich im Patiententagebuch. Bei den Bewertungen handelt es sich immer um aktuelle Einschätzungen der Patienten für den jeweils zu bewertenden Behandlungstag.

#### Visuelle Analogskala (VAS) Intensität der Beschwerden

Zur Einschätzung der Intensität der Beschwerden wurde eine visuelle Analogskala genutzt. In einer neuen Anwendungsform ist die visuelle Analogskala dabei auf transparentem Untergrund (Folie) gedruckt, der wie bei einem Fensterbriefumschlag im Bewertungsbogen eingefügt ist (Abb. 5). Die Bewertungen der Vortage sind dadurch zu sehen und ein direkter Vergleich der aktuellen Bewertung zu den vorangegangenen Einschätzungen ist möglich.

Die folgende Erläuterung wurde den Patienten zum Ausfüllen der Skala gegeben:

»Stellen Sie sich vor, dass die unten abgebildete schwarze Linie die Stärke Ihrer Beschwerden darstellt. Bitte markieren Sie die Stelle, die der Intensität Ihrer heutigen Beschwerden entspricht. Das heißt, je geringer die Beschwerden sind, desto weiter nach links bzw. je stärker die Beschwerden sind, desto weiter nach rechts die Linie markieren. Bitte zeichnen Sie die für Sie zutreffende Stelle mit einem senkrechten Strich auf der Skala ein.«



Abb. 5 Visuelle Analogskala (VAS) Intensität der Beschwerden

Die Patienten wurden um eine tägliche Beurteilung während der Therapie gebeten.

### Skala Beschwerdeverlauf

Die Veränderungen der Beschwerden im Behandlungsverlauf wurden mit der folgenden verbalen Skala festgehalten.

Bisher verspüre ich im Vergleich zum Behandlungsbeginn:

- keine Besserung
- eine leichte Besserung
- eine wesentliche Besserung
- keine Beschwerden mehr
- eher eine Verschlechterung

### Skala Unangenehmheit

Mit der folgenden verbalen 5-Punkte-Skala wurde die Unangenehmheit, die neben dem Intensitätsaspekt zusätzlich eine affektive Komponente enthalten kann, erfasst.

Ich empfinde *heute* meine Erkrankung als:

- äußerst unangenehm
- sehr unangenehm
- unangenehm
- wenig unangenehm
- nicht unangenehm

### Skala Beschwerden beim Essen

Die Beeinträchtigung beim Essen wurde nach folgender Skala beurteilt:

Wie stark sind Sie *heute* durch Ihre Erkrankung beim Essen beeinträchtigt?

- gar nicht
- gering
- stärker
- sehr stark

### **Bewertung des Geschmacks der Mundspüllösung**

Der Geschmack der Mundspüllösung wurde von den Patienten anhand folgender Frage bewertet.

Wie beurteilen Sie den Geschmack der Medikamentenlösung?

- sehr bitter
- bitter
- leicht bitter
- nicht bitter
- anderer Geschmack, welcher: .....

### **3.8 Compliance**

Die Einschätzung der Therapiecompliance der Patienten erfolgte anhand des Medikamentenverbrauchs. Dazu wurde die Menge der pro Woche verbrauchten Mundspüllösung durch Abwiegen ermittelt. Die entnommene Medikamentenmenge diente als Maß für den tatsächlichen Medikamentenverbrauch, ohne dass man beide Werte ohne weiteres gleichsetzen kann, weil verschüttete, weggegossene oder anderweitig verbrauchte Mengen nicht erfasst werden können. Als weiteres Maß für die Patientencompliance wurde das Einhalten der Studientermine gewertet.

### **3.9 Ethische Grundlagen und rechtliche Voraussetzungen**

Die Studie wurde nach der Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, ICH-GCP), nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) und nach den Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vorbereitet und durchgeführt. Ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der Charité zum Prüfplan der Studie lag vor. Entsprechend den gesetzlichen Anforderungen wurde die Studie bei der Bundesoberbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), vorgelegt (Vorlagen-Nr. 4017244) und der zuständigen Landesbehörde Berlin angezeigt. Gemäß dem Arzneimittelgesetz wurde für alle Studienpatienten eine Versicherung abgeschlossen.

### **Patienteninformation**

Jeder Patient wurde über seine Erkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten in einem ausführlichen Gespräch informiert und erhielt eine detaillierte schriftliche Patienteninformation. Über die Behandlung im Rahmen der Studie, Ziele und Art der Studie, Umfang und Risiken der Behandlung war der Patient umfassend unterrichtet. Insbesondere wussten die Patienten, dass sie ein Placebo erhalten können und ihnen waren die studienbedingten zusätzlichen Untersuchungen (besonders zweite Gewebeprobe, wöchentliche Untersuchungstermine während der Therapie und Nachuntersuchungen) bekannt.

### **3.10 Befunderhebung und Dokumentation**

Für die Studie wurde ein erkrankungsspezifischer Erhebungsbogen erstellt, in dem die Befunde des gesamten Studienzeitraumes aufgezeichnet wurden. Die Daten der Patienten wurden in anonymisierter Form (Patienten-Nr. und Initialen) im Erhebungsbogen, Patiententagebuch und in der Fotodokumentation geführt. Eine Weitergabe von Daten an Dritte erfolgte nicht.

#### **Fotodokumentation**

Vor Beginn der Behandlung wurde eine Region (Studienregion) für die Fotodokumentation ausgewählt und diese zu allen Untersuchungen während der Therapie sowie zu den Nachuntersuchungen fotografiert. Der vor Behandlungsbeginn gewählte Abbildungsmaßstab wurde notiert und blieb bei allen folgenden Aufnahmen einer Serie unverändert. In einem Fotoprotokoll wurden weiterhin Ausrichtung der Kamera, Bildmitte, Bildrand, markante Strukturen/Fixpunkt, Fotohilfsmittel (Fotospiegel, Lippen- und Wangenabhalter u. a.) festgehalten, um (quasi)standardisierte Aufnahmen zu erreichen. Die Aufnahmen erfolgten mit der Kamera Yashica Dental Eye III mit Gittereinstellscheibe.

#### **Patiententagebuch**

Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, erhielten ein Patiententagebuch, in dem die Einschätzung der Behandlung aus Patientensicht aufgezeichnet wurde. Dafür war pro Behandlungstag ein Tagebuchblatt eingerichtet, das vom Patienten während der Therapie täglich auszufüllen war. Das Tagebuch enthielt die Skalen der Patientenbewertung (visuelle Analogskala, Beschwerdeverlauf, Beschwerden beim Essen, Unangenehmheit, Geschmack) sowie die notwendigen Erklärungen zum Ausfüllen der Skalen. Des Weiteren waren die jeweils aktuelle Dosierung, Anwendungshinweise und Fragen nach Nebenwirkungen vermerkt sowie ein Abschnitt für freie Eintragungen enthalten.

### **3.11 Statistik**

#### **Hauptzielkriterium**

Mit dem Hauptzielkriterium wird die primäre Fragestellung der Studie nach der klinischen Wirksamkeit der Studienmedikationen beantwortet. Das Hauptzielkriterium der Studie ist die Veränderung der »Gesamtgröße aller OLP-Läsionen« am Therapieende. Entsprechend den verschiedenen klinischen Formen des oralen Lichen planus kommt das Merkmal in unterschiedlichen Ausprägungen vor, die unterschiedlich gewichtet sind. Die Hauptzielgröße, ausgedrückt als Indexwert (Größenscore), ist zum Zeitpunkt Tag 28 (letzter Therapietag) für die Wirksamkeitsbewertung der Therapien maßgebend.

#### **Nebenzielkriterien**

Nebenzielkriterien der Studie sind Veränderungen der Merkmale Erythemintensität, weißliche Intensität, Anzahl der erkrankten Regionen, Beschwerden bzw. Beschwerdefreiheit, Intensität der Beschwerden, Stabilität des Therapieergebnisses, das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und immunhistologische Merkmale (siehe 2.2 Weitere Studienziele).

#### **Hypothesen**

##### **Nullhypothese (H0)**

Mit den drei Therapien (Verum 1, Verum 2 und Placebo) werden die gleichen Therapieergebnisse in Bezug auf das Hauptzielkriterium erreicht. Die Wirksamkeit der drei Therapien ist nicht signifikant unterschiedlich.

##### **Alternativ- und Arbeitshypothese (H1)**

Mit Verum 1, Verum 2 und Placebo werden nicht die gleichen Therapieergebnisse in Bezug auf das Hauptzielkriterium erreicht. Die Wirksamkeit der drei Therapien ist signifikant unterschiedlich. Die Änderungsrichtung des betrachteten Merkmals (bessere oder schlechtere Ergebnisse) ist nicht festgelegt (zweiseitige Fragestellung).

## **Statistische Auswertung**

Drei unabhängige, parallele Studiengruppen (Verum 1, Verum 2, Placebo) sind miteinander zu vergleichen.

### **Hauptzielkriterium (konfirmatorische Prüfung)**

Zur Quantifizierung der klinischen Wirkung wurde ein Größenindex verwendet, mit dem die Veränderung der ausgemessenen Läsionsgröße bestimmt wurde. Auf der Ebene des Patienten lag ein ordinalskaliertes Merkmal mit 4 Kategorien (Größengraden) vor, dem entsprechende Punktbewertungen zugeordnet sind. Die Hauptzielgröße der Studie (Gesamtgröße aller Läsionen) wurde mittels der Kovarianzanalyse (ANCOVA) konfirmatorisch geprüft.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  ist mit 5 % festgelegt. Die Kovarianzanalyse wurde mit dem Anfangswert (U5) als Kovariate nichtparametrisch durchgeführt.

Für den Vergleich vor Therapie zu nach Therapie (bzw. Nachuntersuchungen) innerhalb einer Studiengruppe wurde der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben verwendet.

### **Nebenzielkriterien (explorative Prüfung)**

Die Nebenfragestellungen mit sekundären Zielvariablen (s. S. 12) und die einzelnen klinischen OLP-Formen (Untergruppen) wurden explorativ ausgewertet. Die statistischen Tests liefern dabei nur Hinweise auf Unterschiede, die p-Werte sind nur orientierend zu interpretieren.

Die Datenanalyse erfolgte mit den Statistikprogrammen SPSS 13, SAS 9.1 und StatXact 6.

## 4 Material und Methodik (Mikrobiologischer Teil)

Die mikrobiologische Untersuchung diente zur qualitativen und quantitativen Hefepilz-Diagnostik (kultureller Nachweis). Entnahmezeitpunkte der mikrobiologischen Probe waren vor Therapie (U 3), nach Therapie (U 9) und 6 Monate nach Therapieende (U 12) sowie im Fall des Auftretens einer oralen Candidiasis.

### 4.1 Mikrobiologische Probenentnahme

Die Proben wurden durch Mundspülung gewonnen und nach der von Samaranyake et al. (1986) beschriebenen Methode der reinen Spülkultur (neat rinse culture) aufbereitet. Die Patienten spülten mit 10 ml steriler phosphatgepufferter physiologischer Kochsalzlösung (PBS; pH 7,2; 0,1 M) den Mund 60 Sekunden lang aus. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, nur den Mund und nicht den Rachen zu spülen. Danach wurde die Mundspülprobe in ein Röhrchen gespuckt und anschließend in das mykologische Labor transportiert.

### 4.2 Mikrobiologische Untersuchung

Die Mundspülprobe wurde auf einem Vortex-Schüttler gut gemischt. Anschließend wurde ein Aliquot von 10 µl und 100 µl auf jeweils zwei Sabouraud-Dextrose-Platten mit Chloramphenicol und Gentamicin (Sifin, Deutschland) ausplattiert. Die Platten wurden aerob 48 h bei 30 °C und 37 °C inkubiert. Für die Zählung der Kolonien und Berechnung der koloniebildenden Einheiten (KBE/ml) wurde die 100-µl-Platte verwendet. Bei konfluierendem Wachstum wurde die 10-µl-Platte herangezogen. *Candida albicans* wurde anhand der Chlamydosporenbildung auf Reis-Tween-Agar, von Wachstum bei 45 °C und typischem Wachstum auf Chromagar<sup>®</sup> *Candida* (Mast Diagnostica, Deutschland) differenziert. Für die Differenzierung der Non-*albicans*-Spezies wurde das Vitek<sup>®</sup> 2 System mit der Vitek<sup>®</sup> ID-YST Karte (bioMérieux, Frankreich) eingesetzt. Das Institut für Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Charité führte die Untersuchungen durch.

## 5 Material und Methodik (Immunhistologischer Teil)

### 5.1 Gewebeprobenentnahme

Zwei Gewebeproben eines Patienten, eine vor Therapiebeginn (U 3) und die zweite nach Therapieende (U 9), wurden entnommen. Die zweite Biopsie erfolgte unmittelbar nach Abschluss der 4-wöchigen Therapie am letzten Behandlungstag (3 Stunden nach letztmaliger Anwendung der Mundspüllösung) nur bei den Patienten der beiden Verumgruppen. Bei den Patienten der Placebo-gruppe ist aus ethischen Gründen keine zweite Gewebeprobe entnommen worden. Klinische Form und Schweregrad des OLP der Biopsiestelle wurden vor der Entnahme mithilfe des Schweregrad-Index bestimmt.

Alle Gewebeproben wurden aus der Wangenschleimhaut entnommen, um lokalisationsabhängige morphologische Gewebeunterschiede zu vermeiden, und erfolgten als 5-mm-Stanzbiopsie. Das zylindrische Biopsat (5 mm Ø) wurde unmittelbar anschließend in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und bis zur weiteren Gewebeaufbereitung bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt. Die immunhistologische Untersuchung wurde nur bei den Studienpatienten 1 bis 30 vorgenommen.

### 5.2 Immunfärbung und verwendete Antikörper

Immunhistochemisch wurden 3 unterschiedliche Makrophagenpopulationen mit den monoklonalen Antikörpern 27E10, RM3/1 und 25F9 nachgewiesen (Tabelle 3). Zusätzlich wurde das epitheliale Expressionsmuster der 3 Antikörper untersucht. Alle verwendeten monoklonalen Antikörper stammen von der Maus und gehören zur IgG1 Subklasse.

Tab. 3 Charakterisierung der monoklonalen Antikörper

Monoklonale Primärantikörper	Markierung von	Herkunft
Maus anti-human RM3/1	RM3/1 Makrophagensubpopulation	dianova*
Maus anti-human 27E10	27E10 Makrophagensubpopulation 27E10 Keratinozyten	dianova*
Maus anti-human 25F9	25F9 Makrophagensubpopulation 25F9 Keratinozyten	dianova*

\* Hamburg, Deutschland

Von jeder Gewebeprobe wurden 3 – 4 µm dicke Serienschnitte angefertigt, die bei Raumtemperatur 4 Stunden luftgetrocknet und anschließend für 10 Minuten in Aceton fixiert wurden. Neben der histologischen Übersichtsfärbung (HE) wurden die qualitativ besten vier Schnitte aus einer Serie für die Immunfärbung ausgewählt und für die Negativkontrolle genutzt.

Als immunhistochemische Färbemethode wurde die LSAB-Methode (*labelled streptavidin-biotin method*) genutzt (DAKO LSAB2-System, AP) und als Enzym alkalische Phosphatase (AP) verwendet. Bei dieser Methode wird ein mit Biotin markierter Sekundärantikörper verwendet, an den sich enzymkonjugiertes Streptavidin (Tertiärreagenz) bindet. Durch eine rote Färbung (Chromogen Fast Red) ist der Ort des erkannten Antigens sichtbar (Gegenfärbung mit Hämatoxylin). Für die Negativkontrolle wurde der Primärantikörper durch einen monoklonalen Kontrollantikörper des gleichen Isotyps (IgG1 der Maus) ersetzt.

### **Antikörper 27E10**

Der Antikörper 27E10 erkennt das Antigen Calprotectin (Synonyma: Calgranulin, L1 Antigen, MRP8/MRP14 Protein, 27E10-Antigen) von Makrophagen und Keratinozyten und ist ein Marker für aktivierte Makrophagen und Keratinozyten bei entzündlichen Erkrankungen (Kunz et al. 1992, Kunz et al. 1999). Das identifizierte Oberflächenantigen Calprotectin ist ein Heterodimer von zwei kleinen Proteinen, MRP8 und MRP14, die zur S100-Familie der kalzium-bindenden Proteine gehören. Der Antikörper 27E10 erkennt das Heterodimer MRP8/MRP14, aber nicht die Monomere MRP8 oder MRP14 (Zwadlo et al. 1986, Bhardwaj et al. 1992).

Die Expression des 27E10-Antigens konnte bei entzündlichen Hauterkrankungen wie Psoriasis vulgaris, diskoidem Lupus erythematoses und dermalem Lichen planus gefunden werden und war sowohl im inflammatorischen Infiltrat als auch bei den epidermalen Keratinozyten nachweisbar (Kunz et al. 1992).

### **Antikörper RM3/1**

Mit dem Antikörper RM3/1 wird das Membranglykoprotein RM3/1 auf der Oberfläche von Makrophagen und Monozyten identifiziert. Högger et al. (1998) konnten die Übereinstimmung des RM3/1-Antigens mit dem Antigen CD163 zeigen, das zuvor von Law et al. (1993) beschrieben wurde. Das RM3/1-Antigen (= CD163) ist ein Transmembranprotein und gehört zur Proteinfamilie der cysteinreichen Scavengerrezeptoren, die durch das Vorhandensein cysteinreicher Proteindomänen charakterisiert sind. Ein erhöhtes Vorkommen von RM3/1-positiven Makrophagen wurde bei Hauterkrankungen wie Psoriasis, atopischer Dermatitis und Urtikaria gefunden (Zwadlo-Klarwasser et al. 1991, Djemadji-Oudjijel et al. 1996).

Eine Expressionssteigerung des RM3/1-Antigens durch Glukokortikoide wurde nach systemischer Applikation sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen (Zwadlo et al. 1986, Zwadlo-Klarwasser et al. 1990). Die Sekretion eines anti-inflammatorischen Faktors durch RM3/1-positive Makrophagen wurde nach Glukokortikoid-Induktion von Hamann et al. (1995) und Zwadlo-Klarwasser et al. (1995) *in vitro* nachgewiesen und zeigt die anti-inflammatorische Aktivität des Makrophagentyps.

Tab. 4 Charakterisierung der Monozyten-/Makrophagenpopulationen 27E10 und RM3/1

	27E10	RM3/1	Literatur
Entzündungsphase	Frühphase akute Entzündung	Spätphase chronische Entzündung	Zwadlo et al. (1986) Sorg (1991)
Sekretion von	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, Prostaglandin E2	anti-inflammatorischer Faktor	Bhardwaj et al. (1992) Hamann et al. (1995)
Induktion durch	IFN- $\gamma$ , Phorbolster, Lipopolysaccharide	Glukokortikoide, IL-6, IL-10	Zwadlo et al. (1986) Zwadlo-Klarwasser et al. (1992) Buechler et al. (2000)
Klassifizierung	inflammatorisch, aktiviert	anti-inflammatorisch, reparativ/suppressiv	Goerdts et al. (1996) Schebesch et al. (1997) Buechler et al. (2000)

### Antikörper 25F9

Der Antikörper 25F9 wurde erstmals von Zwadlo et al. (1985) hergestellt und beschrieben und erkennt das Epitop 25F9 von Makrophagen und Keratinozyten. Er ist ein Makrophagenmarker für reife, ortsständige Makrophagen (Zwadlo et al. 1985, 1986). Dieser durch das 25F9-Antigen charakterisierte Makrophagenphänotyp ist in nicht-entzündlichem wie entzündlichem Gewebe zu finden (Zwadlo et al. 1985). Eine große Anzahl 25F9-positiver Makrophagen wurde von Zwadlo et al. (1985) bei Melanomen gefunden, wohingegen die normale Haut nur vereinzelt 25F9-positive Makrophagen aufwies. 25F9-positive Keratinozyten sind außerdem im Gingivaepithel bei Gingivitis und Parodontitis nachweisbar (Topoll et al. 1989, Schlegel Gómez et al. 1995).

### **5.3 Bewertung der Immunfärbung**

Die Immunfärbung von Epithel und inflammatorischem Infiltrat wurde getrennt voneinander beurteilt. Zur Bewertung der Epithelfärbung wurde eine semiquantitative Einteilung angewandt, die Makrophagenpopulationen und die Infiltratzellen wurden quantitativ (Zellzahl) erfasst.

#### **5.3.1 Epithel**

Das Muster und die Intensität der Epithelfärbung wurden nach folgender Einteilung beurteilt:

##### **Färbungsmuster des Epithels**

0 = keine Anfärbung des Epithels

1 = unvollständige Anfärbung des Epithels

2 = vollständige Anfärbung aller Epithelschichten

##### **Intensität der Epithelfärbung**

0 = keine Färbereaktion

1 = schwache Färbereaktion

2 = mittlere Färbereaktion

3 = intensive Färbereaktion

##### **Färbungsmuster der basalen/suprabasalen Epithelschicht**

0 = keine Anfärbung der basalen/suprabasalen Epithelschicht

1 = unvollständige Anfärbung der basalen/suprabasalen Epithelschicht

2 = vollständige, schwach positive Anfärbung der basalen/suprabasalen Epithelschicht

3 = vollständige, stark positive Anfärbung der basalen/suprabasalen Epithelschicht

### **5.3.2 Makrophagen**

Die Auszählung der Zellen erfolgte mit einem Okular mit Gitternetz (10 x 10 Felder) bei 400facher Vergrößerung. Die Zellzahl der gefärbten Makrophagen pro Zählfeld wurde für jede der 3 Makrophagenphänotypen ausgezählt sowie die Anzahl der nicht gefärbten Infiltratzellen im Zählfeld erfasst. Der ausgewertete subepitheliale Bereich umfasste alle Infiltratzellen innerhalb der Zählfelder des gesamten Gewebeschnittes. Die Anzahl der Zählfelder variierte abhängig von der Größe des Schnittes zwischen zwei und sieben konsekutiven Zählfeldern. Für jeden Schnitt ist dann aus den Zellzahlen der einzelnen Zählfelder der Mittelwert (gefärbte Zellen, alle Infiltratzellen) berechnet worden. Neben den absoluten Zellzahlen ist der Anteil der 3 Makrophagenpopulationen an der Gesamtzahl aller Infiltratzellen angegeben (relative Häufigkeit in Prozent).

### **Statistische Methoden**

Nichtparametrische Tests wurden für die Untersuchung kategorialer (Epithelfärbung) und metrischer Merkmale (Zellzahlen) angewandt.

### **Epithelfärbung**

Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen (Verum 1 vs. Verum 2) erfolgte mit dem exakten Test nach Fisher. Für den Vergleich vor Therapie – nach Therapie innerhalb einer Studiengruppe wurde der McNemar-Test verwendet.

### **Makrophagen und Infiltratzellen (Zellzahlen)**

Der Mann-Whitney-U-Test wurde für den Vergleich zwischen den Studiengruppen angewandt. Die abhängigen Stichproben vor Therapie – nach Therapie wurden mit dem Wilcoxon-Test geprüft.

## 6 Ergebnisse (Klinischer Teil)

### 6.1 Patienten

208 Patienten mit dem klinischen Bild eines oralen Lichen planus/oraler lichenoider Läsionen wurden untersucht und kamen zunächst für die Studienteilnahme infrage. Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien sollten nur Patienten mit oralem Lichen planus in die Studie einbezogen und orale lichenoider Läsionen ausgeschlossen werden. Danach konnten 60 Patienten in die Studie aufgenommen werden, 148 Patienten erfüllten die Kriterien nicht (s. Abb. 6). Alle Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, beendeten studienplankonform die Therapie und konnten nachuntersucht werden. Kein Patient brach die Behandlung ab oder schied vorzeitig aus der Studie aus. Die Auswertung umfasst somit alle behandelten Studienpatienten (60/60).

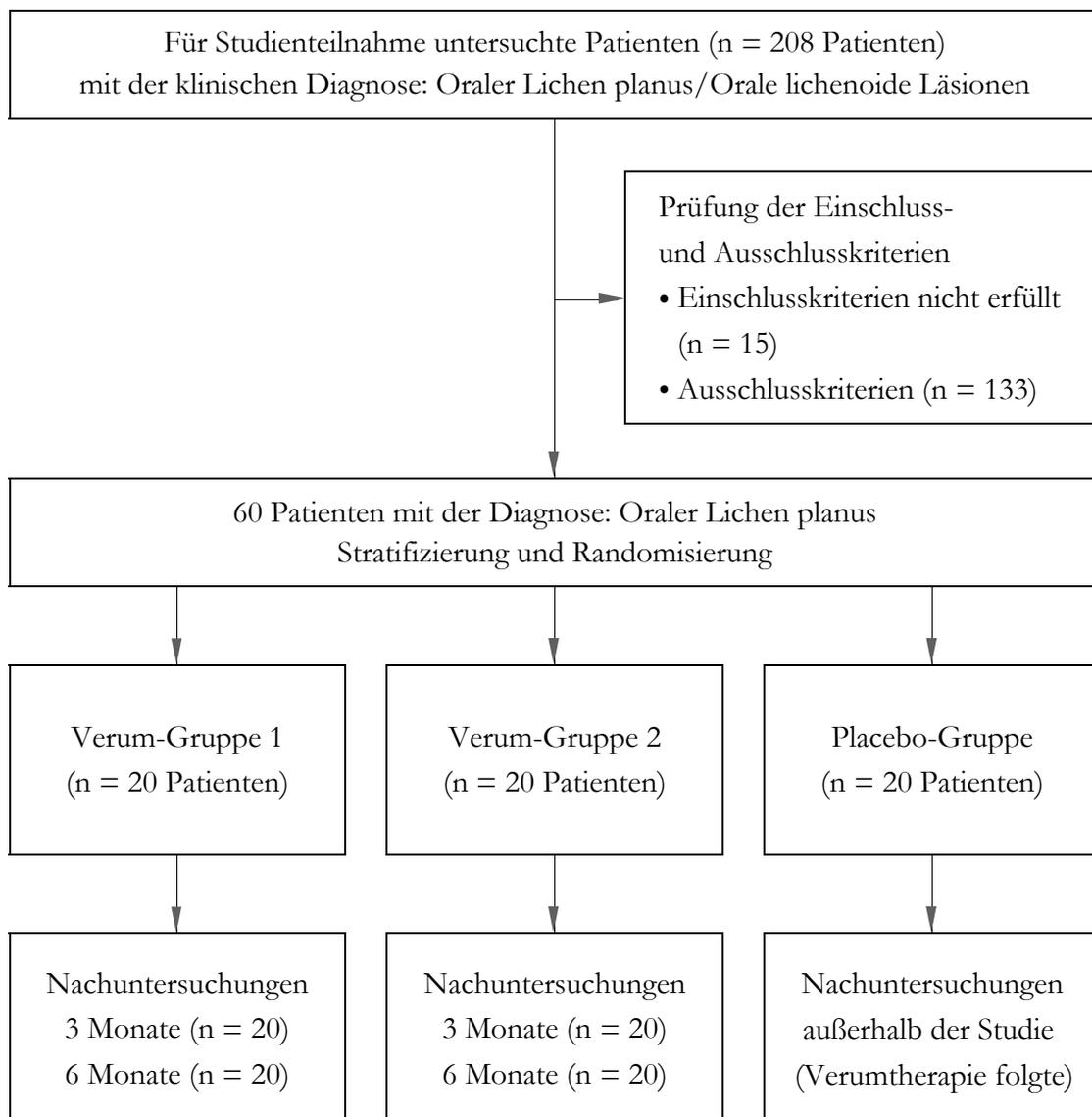


Abb. 6 Flussdiagramm der Studie

Die Gründe, die eine Studienteilnahme ausschlossen, sind nachfolgend einzeln aufgeführt.

### **Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 15)**

- OLP-Schweregrad zu gering, Basisindex < 4 (n = 8)
- Diagnose histologisch nicht bestätigt (n = 7)

### **Ausschlusskriterien und Kontraindikationen (n = 133)**

- Glukokortikoidtherapie, topisch bei Asthma bronchiale (n = 5)  
(2 x Beclometason, 2 x Budesonid, 1 x Fluticason)
- Glukokortikoidtherapie, systemisch bei Polymyalgia rheumatica (n = 1)  
(1 x Prednisolon)
- Einnahme von Medikamenten, die orale lichenoidale Reaktionen hervorrufen können (n = 99)
  - Betarezeptorenblocker:  
(41 x Metoprolol, 9 x Bisoprolol, 2 x Atenolol, 2 x Nebivolol, 2 x Propranolol, 1 x Carvedilol)
  - ACE-Hemmer:  
(9 x Enalapril, 7 x Ramipril, 4 x Captopril, 2 x Fosinopril, 2 x Lisinopril, 1 x Imidapril, 1 x Perindopril, 1 x Quinapril, 1 x Trandolapril)
  - Gastritis-/Ulkusmittel, Protonenpumpeninhibitoren:  
(1 x Esomeprazol, 1 x Omeprazol, 1 x Pantoprazol)
  - Analgetika: (2 x Diclofenac, 1 x Paracetamol)
  - Gichtmittel, Urikostatika: (5 x Allopurinol)
  - Osteoporosemittel, Bisphosphonate: (2 x Alendronsäure)
  - Antirheumatika: (1 x Sulfasalazin)
- Amalgamassoziierte orale lichenoidale Läsionen (n = 26)
- Orale Candidiasis (n = 2)

### **Patienten- und Erkrankungscharakteristika**

Das Durchschnittsalter des Gesamtstudienkollektivs betrug 54 Jahre (20 – 74 Jahre), wobei die Patienten der MPA-Gruppe mit 52 Jahren im Mittel etwas jünger waren. Die Altersverteilung unterschied sich zwischen den 3 Studiengruppen jedoch nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,613$ ). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung zeigte sich ein Überwiegen der Patientinnen (72% weiblich, 28% männlich), das in fast gleichem Verhältnis in den 3 Therapiegruppen zu finden war (MPA und Placebo: 70% zu 30%, TCA: 75% zu 25%).

Die Dauer der Erkrankung lag bei den Studienpatienten im Durchschnitt bei 3 Jahren. Diese Zeitangabe basiert auf der klinischen Diagnose, die in der Mundschleimhautsprechstunde bzw. vom Dermatologen gestellt und darauffolgend histologisch bestätigt wurde. Zusätzlich wurde die Erkrankungsdauer nach den anamnestischen Angaben der Patienten erhoben und mit der klinisch festgestellten Dauer der Erkrankung verglichen.

Zwischen beiden Daten betrug der Unterschied im Mittel 2 Jahre. Die Erkrankung wurde durch den Patienten, den behandelten Arzt/Zahnarzt, die Prophylaxeassistentin o. a. durchschnittlich 2 Jahre vor der klinischen Diagnosestellung bemerkt. Die Dauer der Erkrankung wies eine größere Streuung auf (1 Monat bis 30 Jahre) und ist daher auch nach Jahresgruppen differenziert dargestellt.

Tab. 5 Dauer der Erkrankung

Gesamtstudiengruppe (n = 60)	Dauer der Erkrankung	
	nach Anamnese	nach klinischer Diagnose*
Dauer (Jahre)		
unter 1 Jahr	27	46
1 – 5 Jahre	14	4
über 5 Jahre	19	10
Dauer (Jahre)		
Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	5 $\pm$ 7	3 $\pm$ 6
Minimum – Maximum	1 Monat – 30 Jahre	1 Monat – 29 Jahre

\* Diagnosestellung OLP in der Mundschleimhautsprechstunde bzw. vom Dermatologen

In Tabelle 5 ist zu sehen, dass nach klinischer Diagnose 46 Patienten (77 %) eine Erkrankungsdauer unter einem Jahr aufwiesen, während 10 Patienten (17 %) bereits länger als 5 Jahre erkrankt waren.

Vor der Studienteilnahme wurden bisher 25 von 60 Patienten (42 %) mit topischen Glukokortikoiden therapiert (davon topische und systemische Behandlungen: 5 %). 35 Patienten (58 %) wurden hingegen erstmals in der Studie mit einem topischen Glukokortikoid behandelt und waren in der Mehrzahl erst relativ kurz erkrankt (< 1 Jahr).

16 Patienten (27 %) wiesen zudem einen dermalen Lichen planus auf, der im Studienzeitraum simultan mit dem oralen Lichen planus bestand, jedoch nicht immer zu allen Untersuchungszeitpunkten vorkam. Eine gruppenweise Darstellung der Patientencharakteristika ist in Tabelle 6 zu finden.

Bei keinem Studienpatienten lag nach anamnestischen Angaben ein Diabetes mellitus vor.

Tab. 6 Patienten- und Erkrankungscharakteristika vor Therapiebeginn

	MPA (Verum 1) n = 20	TCA (Verum 2) n = 20	Placebo n = 20
Geschlecht			
weiblich	14	15	14
männlich	6	5	6
Alter (Jahre)			
Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	52 $\pm$ 14	55 $\pm$ 9	56 $\pm$ 11
Minimum – Maximum	20 – 71	42 – 73	26 – 74
Altersgruppen			
unter 30 Jahre	1	0	1
30 – 60 Jahre	12	15	11
über 60 Jahre	7	5	8
Rauchen			
Nichtraucher	16	18	18
Raucher	4	2	2
Dauer der Erkrankung (Jahre)			
nach Anamnese	5 $\pm$ 6	5 $\pm$ 7	5 $\pm$ 7
nach klinischer Diagnose	3 $\pm$ 6	3 $\pm$ 7	2 $\pm$ 7
Dermaler Lichen planus, simultan	6	5	5
Bisherige Glukokortikoidtherapien			
keine Therapie	11	11	13
1 – 5 topische Therapien	7	5	5
6 – 10 topische Therapien	1	1	0
über 10 topische Therapien	0	2	1
topische und systemische Therapien	1	1	1
Gesamtgröße aller Läsionen (Größenscore)			
Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	16,3 $\pm$ 7,7	18,1 $\pm$ 12,5	17,2 $\pm$ 13,7
Erkrankte Regionen (Anzahl)			
Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	9 $\pm$ 4	10 $\pm$ 6	10 $\pm$ 5
Beschwerdeintensität (VAS-Wert)			
Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	3,8 $\pm$ 2,5	3,7 $\pm$ 2,7	4,2 $\pm$ 2,8
Mundhygiene			
Plaque-Index (nach Silness und Løe)	0,70 $\pm$ 0,24	0,78 $\pm$ 0,38	0,76 $\pm$ 0,28

Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung bzw. absolute Häufigkeiten.

Die 3 Studiengruppen unterschieden sich in den Patienten- und Erkrankungscharakteristika (Tab. 6) vor Therapiebeginn nicht signifikant voneinander. Zur Prüfung wurde für ordinalskalierte und intervallskalierte Merkmale der Kruskal-Wallis-Test und für kategoriale Merkmale Fishers exakter Test verwendet.

## 6.2 Klinische Formen (klinisches Bild)

Die Klassifikation des oralen Lichen planus von Andreasen (1968) wurde zur Einteilung der klinischen Formen verwendet. Wenn mehrere klinische Formen zugleich vorkamen, wurde die vorherrschende Form, das heißt diejenige mit der größten Läsionsausdehnung, zuerst genannt und die weiteren Formen in der Reihenfolge ihrer Größe. Das klinische Erscheinungsbild ist anhand der anatomischen Region mit dem höchsten Schweregrad (Studienregion) nachfolgend beschrieben. Die Studienregion ist somit für die Klassifizierung maßgeblich und namensgebend.

Das klinische Bild war durch das gleichzeitige Auftreten von mehreren klinischen Formen in der Studienregion geprägt (54 von 60 Patienten), während nur eine Form seltener vorkam (6 von 60 Patienten). Die häufigsten Formenkombinationen waren erythematös-retikulär (14 x) und plaqueförmig-erythematös (7 x), wobei die erythematöse Form auch insgesamt am häufigsten in den verschiedenen Kombinationen vorkam (52 x). Als einzelne Formen kamen nur Plaque-Form (5 x) und retikuläre Form (1 x) vor. Die gefundenen Formenkombinationen zeigten ein variantenreiches klinisches Bild (Abb. 7 und Tab. 7).

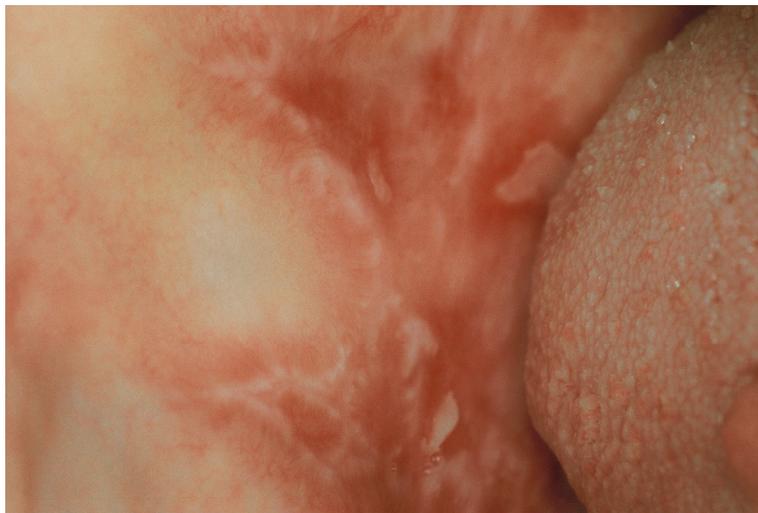


Abb. 7 Lichen planus der Wangenschleimhaut.  
Ulzerativ-erythematös-retikuläre Formenkombination mit  
Ulzerationen und umgebenden erythematösen Arealen  
sowie retikulärer Zeichnung.

Tab. 7 Klinische Formen und Formenkombinationen (Regionen mit höchstem Schweregrad)

Anzahl	Formen/Formenkombinationen	Anatomische Regionen
5	ulzerativ-erythematös-retikulär	5 x Wange
1	ulzerativ-plaqueförmig-erythematös	1 x Zungenrücken
1	ulzerativ-plaqueförmig-retikulär	1 x Wange
1	erythematös-ulzerativ	1 x Alveolarfortsatz
3	erythematös-ulzerativ-retikulär	3 x Wange
5	erythematös-plaqueförmig	5 x Zungenrücken
1	erythematös-plaqueförmig-ulzerativ	1 x Wange
14	erythematös-retikulär	10 x Wange, 2 x Unterlippe, 1 x Zungenunterseite, 1 x Mundboden
5	erythematös-retikulär-ulzerativ	5 x Wange
2	erythematös-retikulär-papulär	2 x Wange
5	plaqueförmig	5 x Zungenrücken
7	plaqueförmig-erythematös	5 x Zungenrücken, 1 x Zungenrand, 1 x Gaumen
1	plaqueförmig-erythematös-ulzerativ	1 x Zungenrücken
1	plaqueförmig-retikulär-erythematös	1 x Wange
1	retikulär	1 x Wange
2	retikulär-ulzerativ-erythematös	1 x Wange, 1 x Zungenrand
2	retikulär-erythematös	1 x Zungenrücken, 1 x Zungenunterseite
1	retikulär-plaqueförmig-erythematös	1 x Zungenrücken
1	papulär-retikulär-erythematös	1 x Wange
1	papulär-retikulär	1 x Wange

Die am stärksten erkrankten Regionen waren Wange (32 x), Zungenrücken (19 x), Zungenrand (2 x), Zungenunterseite (2 x), Unterlippe (2 x), Mundboden (1 x), Alveolarfortsatz (1 x) und harter Gaumen (1 x).

Vergleicht man das klinische Bild von Wange und Zungenrücken miteinander, waren deutliche Unterschiede zwischen beiden Regionen zu beobachten. Während der Zungenrücken bei 18 von 19 Patienten (95 %) durch die Plaqueform gekennzeichnet war, trat bei der Wange die Plaqueform nur bei 3 von 32 Patienten (9 %) auf. Die Plaqueform kam auf dem Zungenrücken als einzelne Form (5 x) oder häufiger in Formenkombinationen (13 x) vor und war hierbei in allen Fällen gemeinsam mit der erythematösen/atrophischen Form zu finden.

### 6.3 Klinische Therapieergebnisse

Die Bewertung der Therapieergebnisse erfolgte anhand der klinischen Indizes für die Läsionsgröße und -intensität (Basis- und Ergänzungsindex) und bezieht sich auf alle Hauptregionen.

#### 6.3.1 Gesamtgröße aller klinischen Läsionen (Hauptzielkriterium)

Die Gesamtgröße aller OLP-Läsionen wurde wöchentlich im Therapieverlauf beurteilt und ist als Indexwert (Größenscore) angegeben. Der Gesamtscore wurde dazu durch Addition der gewichteten Teilscores der einzelnen Formen gebildet und ist in Tab. 8 gezeigt.

Tab. 8 Gesamtgröße aller Läsionen (Größenscore) im Verlauf der Therapie

Studiengruppe	Patienten n	Tag 0 Score	Tag 7 Score	Tag 14 Score	Tag 21 Score	Tag 28 Score
MPA (Verum 1)	20	16,3	11,5	8,1	6,0	5,5
TCA (Verum 2)	20	18,1	16,5	14,3	12,5	11,6
Placebo	20	17,2	17,9	16,9	18,9	17,3

Alle Scores sind Mittelwerte. Die Standardabweichungen aller Punktwerte sind in Abb. 8 dargestellt.

#### MPA (Verum 1)

Der Größenscore reduzierte sich bereits in der 1. Therapiewoche merklich (-29 %) und war Ende der 2. Woche um die Hälfte verringert (-50 %). Am Therapieende war der Größenpunkt看wert um zwei Drittel gegenüber dem Anfangswert reduziert (-66 %).

#### TCA (Verum 2)

Ausgehend von einem initialen Score von 18,1 nahm die Größe stetig, jedoch weniger stark als in der MPA-Gruppe ab (1. Woche -9 %, 2. Woche -21 %). TCA führte Ende der 3. Woche zu einer Größenabnahme von 31 % und am Ende der Therapie von 36 %.

#### Placebo

Im Studienverlauf war eine wechselnde Größenzunahme und -abnahme zu beobachten. Während der Größenscore sich zwischenzeitlich um 2 % verringerte (Ende der 2. Woche), stieg er danach um 10 % an (Ende der 3. Woche). Am letzten Therapietag war der Score gegenüber dem Anfangswert nahezu unverändert (+0,6 %).

Die Veränderungen des Größenscores während der 4 Therapiewochen zeigt die Abb. 8.

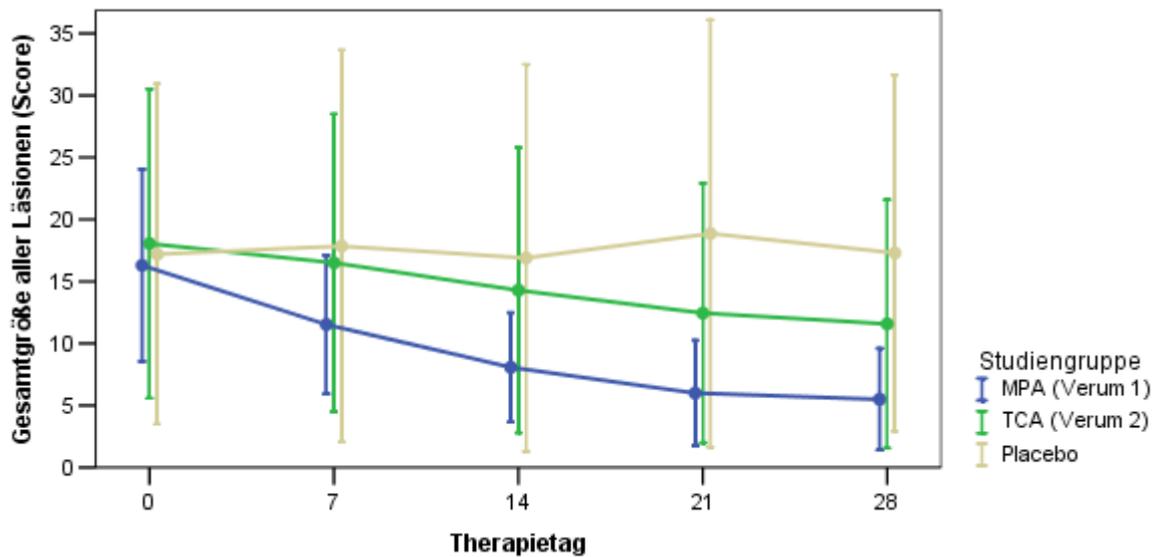


Abb. 8 Gesamtgröße aller Läsionen (Größenscore) im Verlauf der Therapie.

Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen.

Zur statistischen Auswertung des Therapieergebnisses (Tag 28, letzter Therapietag) wurde die nicht-parametrische Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Anfangswert (U5) als Kovariate angewandt.

#### **MPA versus TCA versus Placebo**

Zwischen den zu vergleichenden Therapien besteht ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ). Die Nullhypothese, nach der sich die Therapieergebnisse der 3 Gruppen nicht unterscheiden, wird somit abgelehnt und die Alternativhypothese kann angenommen werden.

#### **MPA versus TCA**

Das erreichte Therapieergebnis (-66 % vs. -36 %) unterschied sich signifikant zugunsten der MPA-Gruppe ( $p = 0,0014$ ).

#### **MPA versus Placebo**

Die MPA-Therapie erzielte gegenüber Placebo (-66 % vs. +0,6 %) ein signifikant besseres Ergebnis ( $p < 0,0001$ ).

#### **TCA versus Placebo**

Das mit TCA erreichte Ergebnis ist gegenüber Placebo (-36 % vs. +0,6 %) ebenfalls signifikant besser ( $p < 0,0001$ ).

Betrachtet wurden darüber hinaus die Veränderungen der Gesamtgröße aller OLP-Läsionen im gesamten Therapieverlauf (U5 – U9). Zur statistischen Analyse wurde dazu die multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) mit den Faktoren Studiengruppe (1. Faktor) und wiederholte Untersuchungszeitpunkte U6 – U9 (2. Faktor) sowie mit dem Anfangswert (U5) als Kovariate angewandt. Dabei zeigte sich, dass MPA schneller als TCA zur Verkleinerung der Läsionen führte. Zwischen MPA- und TCA-Gruppe bestand ein signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf ( $p = 0,0392$ ), bezogen auf den gesamten Therapiezeitraum zugunsten von MPA (schnellere Verringerung in der MPA-Gruppe).

### 6.3.2 Therapieergebnisse der klinischen Formen

Die Therapieergebnisse, differenziert nach klinischen Formen, sind nachfolgend ausgewertet und basieren auf den Resultaten der Teilindizes für die jeweilige Form. Zur Beantwortung folgender Fragen sollen die Ergebnisse u. a. dienen:

- Gibt es Wirkungsunterschiede zwischen beiden Glukokortikoiden bei den einzelnen Formen?
- Bei welcher klinischen Form/Formengruppe wurden die besten Therapieergebnisse erreicht?
- Veränderte sich die Relation zwischen den einzelnen Formen, insbesondere die Relation ulzerative Form/non-ulzerative Formen durch die Therapie?

#### Retikuläre Form

Die retikuläre Form und als seltene Form bzw. Unterform die anuläre Form wurden erfasst. Die beurteilten Merkmale sind Größe und Intensität der retikulären Zeichnung, die mithilfe des Größen- und Intensitätsindex quantifiziert wurden. Alle anatomischen Hauptregionen wurden dazu bewertet und ein Indexwert für die Gesamtgröße (Summenscore der retikulären Form) errechnet.

#### Größe der retikulären Zeichnung

Die klinische Untersuchung zeigte, dass die retikuläre Form bei fast allen Patienten (59 von 60) vorkam und die 3 Gruppen vor Therapiebeginn einen fast gleich großen Anfangsscore aufwiesen (4,6 vs. 4,6 vs. 4,5). Der mittlere Anfangsscore entspricht etwa zwei retikulären Läsionen von mittlerer Größe ( $1 - 3 \text{ cm}^2$ ) oder  $4 \frac{1}{2}$  kleinen retikulären Läsionen (unter  $1 \text{ cm}^2$ ), jeweils bezogen auf alle Bewertungsregionen.

Den Verlauf des Größenscores während der 4 Therapiewochen zeigt die Abb. 9.

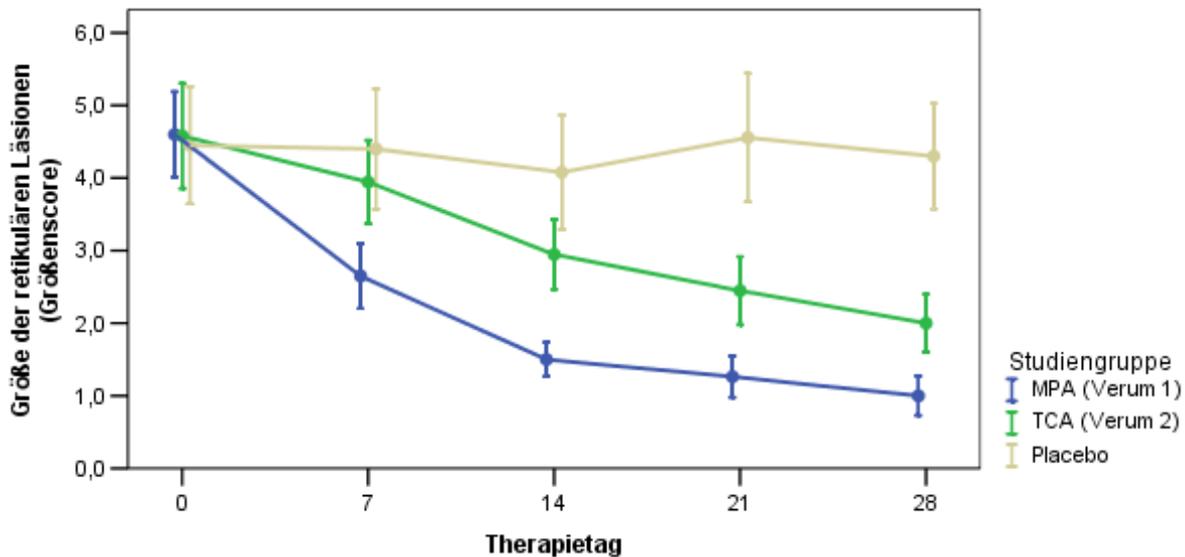


Abb. 9 Gesamtgröße der retikulären Zeichnung (Größenscore) im Verlauf der Therapie.

### MPA (Verum 1)

Der Größenscore der retikulären Zeichnung verringerte sich bereits in der 1. Therapiewoche deutlich (-42 %) und nahm weiter kontinuierlich bis zum Therapieende ab (-78 %). Der am Ende erreichte mittlere Score aller Bewertungsregionen von 1,0 ist gleichbedeutend mit genau einer retikulären Läsion des kleinsten Größengrades (unter 1 cm<sup>2</sup>).

### TCA (Verum 2)

Ausgehend von einem gleich großen initialen Score wie bei MPA (4,6) nahm der Größenscore ebenfalls stetig, jedoch weniger stark als in der MPA-Gruppe ab (1. Woche -14 %, Therapieende -56 %). Der am Therapieende erreichte Score von 2,0 ist genau doppelt so hoch wie der MPA-Score und entspricht einer retikulären Zeichnung von mittlerer Größe (1 – 3 cm<sup>2</sup>) oder zwei kleinen retikulären Arealen (unter 1 cm<sup>2</sup>).

### MPA versus TCA

Im direkten Vergleich zwischen MPA und TCA ist die erzielte Größenreduktion durch MPA stärker und weist auf einen signifikanten Unterschied hin (-78 % vs. -56 %,  $p < 0,001$ ).

### Placebo

Die Größe der retikulären Zeichnung änderte sich im Studienverlauf nur wenig und war am letzten Tag nahezu unverändert (-3 %).

## Papuläre Form

Die papuläre Form kam bei 20 % der Patienten (12 von 60) vor und war damit die zweitseltenste der sechs klinischen Formen. Papuläre Läsionen waren am häufigsten in der Wangenregion (10 x) sowie an der Lippenschleimhaut (2 x) zu beobachten.

Papuläre und retikuläre Form bildeten dabei oft eine Formenkombination (8 x).

## Größe der papulären Läsionen

Vor Therapiebeginn lag die Anfangsgröße der papulären Läsionen, ausgedrückt als mittlerer Größenscore, bei 3,5 (MPA), 1,5 (TCA) und 1,8 (Placebo). Die Veränderungen des Größenscores, der die Bewertung aller Regionen pro Patient beinhaltet, ist nachfolgend dargestellt (Abb. 10).

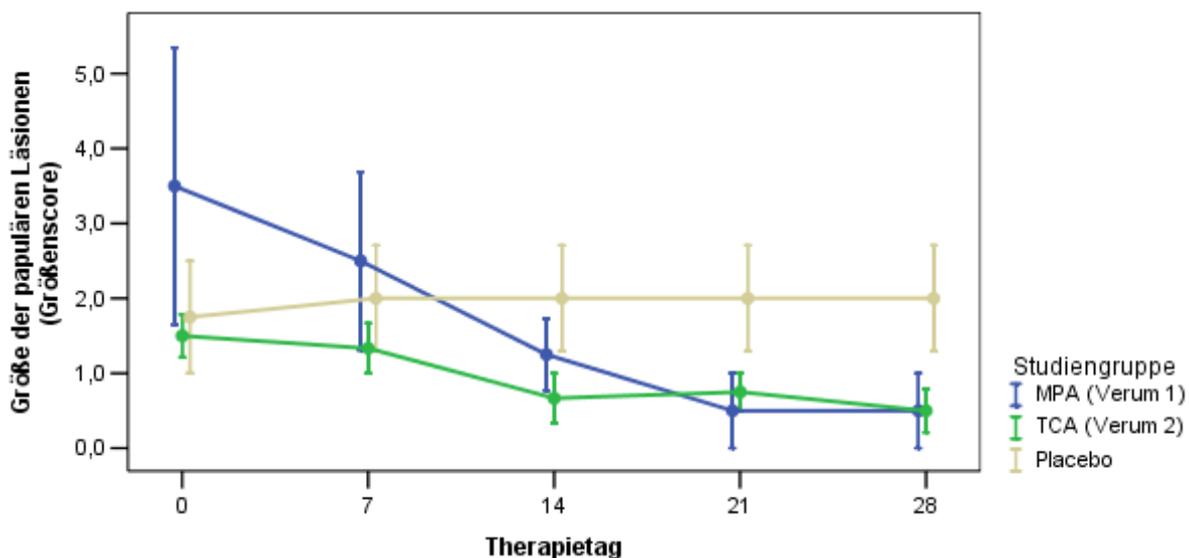


Abb. 10 Gesamtgröße der papulären Läsionen (Größenscore) im Verlauf der Therapie.

### MPA (Verum 1)

Der Größenscore nahm im Therapieverlauf stark ab, zur Hälfte der Therapie um 64 % und zum Therapieabschluss um 86 %.

### TCA (Verum 2)

Die Größe war nach der Hälfte der Therapie um 56 % und am Therapieende um 67 % verringert.

### MPA versus TCA

MPA und TCA erzielten beide einen großen Rückgang der papulären Läsionen (-86 % vs. -67 %).

Ein Hinweis auf einen signifikanten Unterschied ergab sich nicht ( $p = 0,745$ ).

### Placebo

Der Größenscore nahm in der 1. Woche zu (+14 %) und blieb dann bis zum letzten Tag unverändert.



Abb. 11 Lichen planus der Wangenschleimhaut vor Therapie.  
Retikulär-papuläre Form mit weißlicher Mukosa-Zeichnung  
(Intensitätsindex: Grad 2).

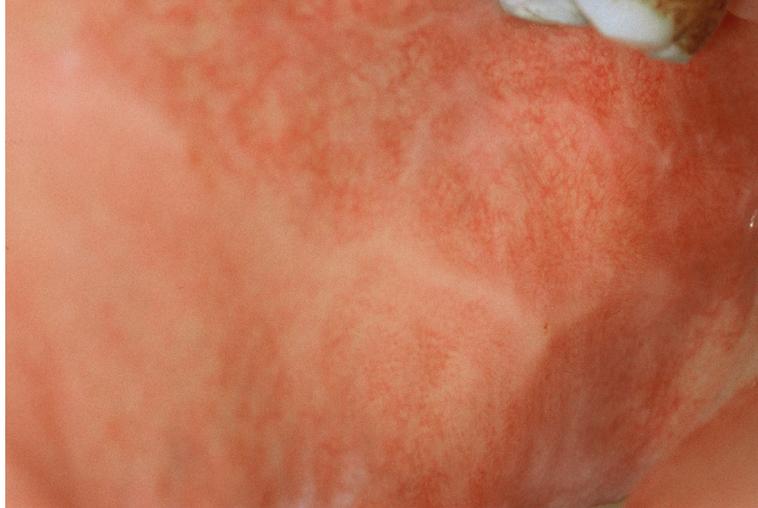


Abb. 12 Wangenschleimhaut nach Therapie mit MPA.  
Mukosa ohne klinische OLP-Zeichen (alle Indices: Grad 0).  
In der Bildmitte blass weißliche Linea alba zu erkennen  
(vgl. auch Bild vor Therapie).

## Plaque-Form

Die Plaqueform, die dritte der weißlichen Formen, trat bei mehr als der Hälfte der Patienten (34 von 60) auf und prägte oft das klinische Bild des Zungenrückens (siehe S. 24). Neben dieser häufigsten Lokalisation (24 x) waren kleinere und mittlere Plaque-Läsionen u. a. auch am Zungenrand (9 x), an der Wange (7 x) und am Gaumen (5 x) zu finden.

## Größe der Plaque-Form

Der mittlere Anfangsscore entspricht etwa einer plaqueförmigen Läsion mit einer Ausdehnung über 3 cm<sup>2</sup> (Größenindex: Grad 3). Der Verlauf des Größenscores während der Therapie ist in der Abb. 13 dargestellt.

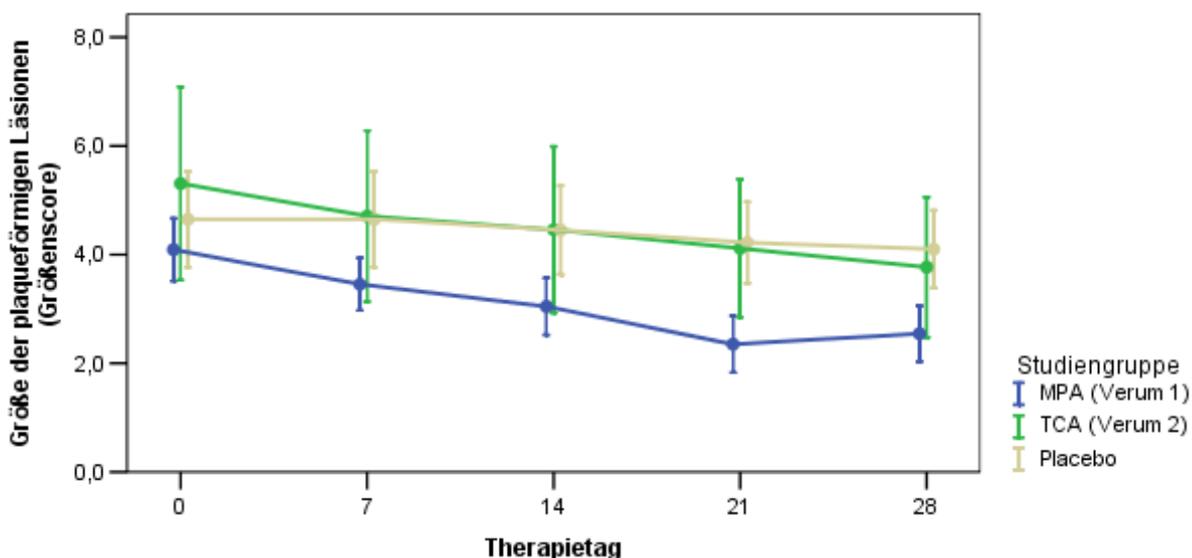


Abb. 13 Gesamtgröße der Plaque-Form (Größenscore) im Verlauf der Therapie.

## MPA (Verum 1)

Der Größenscore verringerte sich nach der Hälfte der Therapie um 26 % und nahm bis zum Therapieende um 38 % ab.

Im Vergleich zur retikulären und papulären Form ist dieser Rückgang nur etwa halb so groß wie bei diesen beiden weißlichen Formen (retikulär: -78 %, papulär: -86 %).

## TCA (Verum 2)

Die Größe der Läsionen nahm nach der Hälfte der Therapie um 16 % ab und war am Therapieende um 29 % verringert. Die erreichte Größenreduktion war nur etwa halb so groß wie bei den anderen beiden weißlichen Formen (retikulär: -56 %, papulär: -67 %).

### MPA versus TCA

Der Vergleich zwischen beiden Glukokortikoiden zum Behandlungsende ergibt keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied (-38 % vs. -29 %,  $p = 0,3783$ ).

### Placebo

Die Größe nahm im Studienverlauf etwas ab und war am letzten Tag um 12 % gegenüber dem Anfangswert reduziert.

### Intensität der weißlichen Formen

Die Intensität der weißlichen Zeichnung wurde anhand des Intensitätsindex in 3 Abstufungen erfasst (1 = blass weißlich, 2 = weißlich, 3 = intensiv weißlich). Alle weißlichen Läsionen der anatomischen Hauptregionen wurden dazu bewertet.

### Intensität der retikulären Zeichnung

Beide Medikamente führten zu einer deutlichen Abblässung der retikulären Zeichnung, die in dem Rückgang der höheren Intensitätsgrade (Grad 3 und 2) sichtbar wurde (s. Tab. 9).

Tab. 9 Intensität (Weißfärbung) der retikulären Zeichnung im Verlauf der Therapie

Studiengruppe/ Intensität	Patienten n	Tag 0 Anzahl	Tag 7 Anzahl	Tag 14 Anzahl	Tag 21 Anzahl	Tag 28 Anzahl
MPA (Verum 1)	20					
intensiv weiße Läsionen		12	2	1	1	1
weiße Läsionen		26	8	6	3	3
blassweiße Läsionen		28	40	23	22	16
TCA (Verum 2)	19					
intensiv weiße Läsionen		3	0	0	0	0
weiße Läsionen		27	16	10	5	4
blassweiße Läsionen		37	49	43	39	33
Placebo	20					
intensiv weiße Läsionen		10	9	7	11	13
weiße Läsionen		27	26	32	27	22
blassweiße Läsionen		34	37	32	35	39

Angegeben sind die absoluten Zahlen der 3 Intensitätsgrade. Die insgesamt abnehmende Anzahl von Bewertungen in den Verumgruppen ist in der Abheilung von Läsionen begründet.

**MPA (Verum 1)**

Die intensiv weißlichen und weißlichen Läsionen (Grad 3 und 2) nahmen bereits in der 1. Therapiewoche stark ab, um 83 % (Grad 3) und 69 % (Grad 2). Am Therapieende zeigte sich, in den Kategorien des Intensitätsindex ausgedrückt, eine Reduktion um 92 % (Grad 3) und um 88 % (Grad 2). Die nach der Therapie verbliebenen Läsionen waren somit überwiegend blassweiß (80 %).

**TCA (Verum 2)**

Die Intensität der retikulären Zeichnung verringerte sich durch die Therapie deutlich. Bereits in der 1. Therapiewoche gingen die intensiv weißlichen und weißlichen Läsionen (Grad 3 und 2) um 100 % (Grad 3) und um 41 % (Grad 2) zurück. Zum Therapieabschluss war ein vollständiger Rückgang des höchsten Intensitätsgrades (um 100 %) und ein starker Rückgang des mittleren Intensitätsgrades (um 85 %) zu beobachten.

Die am Behandlungsende verbliebene Zeichnung war größtenteils blass weißlich (89 %).

**Placebo**

Eine wechselnde Intensitätszunahme und -abnahme war im Studienverlauf zu finden (s. Tab. 9).

Die Veränderungen wiesen am letzten Tag eine uneinheitliche Änderungsrichtung auf (Grad 3 um 30 % erhöht, Grad 2 um 18 % verringert).

### Intensität der papulären Zeichnung

Bei 12 von 60 Patienten (20 %) kam die papuläre Form vor, bei jeweils 4 Patienten in jeder Studiengruppe. Die Intensität der papulären Zeichnung wurde vor Therapiebeginn als intensiv weißlich (14 %), weißlich (67 %) und blass weißlich (19 %) beurteilt (alle 3 Studiengruppen). Die gruppenweise Darstellung im Behandlungsverlauf ist in Tab. 10 aufgeführt.

Tab. 10 Intensität (Weißfärbung) der papulären Läsionen im Verlauf der Therapie

Studiengruppe/ Intensität	Patienten n	Tag 0 Anzahl	Tag 7 Anzahl	Tag 14 Anzahl	Tag 21 Anzahl	Tag 28 Anzahl
MPA (Verum 1)	4					
intensiv weiße Läsionen		0	0	0	0	0
weiße Läsionen		9	3	1	0	0
blassweiße Läsionen		0	5	4	2	2
TCA (Verum 2)	4					
intensiv weiße Läsionen		0	0	0	0	0
weiße Läsionen		3	1	0	0	0
blassweiße Läsionen		2	4	3	3	2
Placebo	4					
intensiv weiße Läsionen		3	3	2	2	1
weiße Läsionen		2	1	2	1	2
blassweiße Läsionen		2	3	3	4	4

Angegeben sind die absoluten Zahlen der 3 Intensitätsgrade. Die insgesamt abnehmende Anzahl von Bewertungen in den Verumgruppen ist in der Abheilung von Läsionen begründet.

#### MPA (Verum 1)

Die Intensität der papulären Zeichnung wurde vor der Therapie durchgängig als weißlich (Grad 2) beurteilt. Im Therapieverlauf war ein Intensitätsrückgang zu blass weißlicher Zeichnung (Grad 1) zu beobachten. Intensiv weißliche Läsionen des höchsten Intensitätsgrades (Grad 3) kamen im gesamten Verlauf nicht vor. Die am Behandlungsende verbliebene papuläre Zeichnung war nur noch blass weißlich (Tab. 10).

#### TCA (Verum 2)

Die Anzahl der weißlichen Läsionen (Grad 2) ging im Therapieverlauf rasch und vollständig zurück. Intensiv weißliche Läsionen (Grad 3) kamen nicht vor. Am Therapieende waren alle verbliebenen Läsionen, wie in der MPA-Gruppe, nur noch blass weißlich.

#### Placebo

Eine abnehmende Intensität trat im Studienverlauf auf, die sich in der selteneren Bewertung als intensiv weißlich und in einer zunehmenden Bewertung als blass weißlich ausdrückte.

### Intensität der Plaque-Form

Vor Behandlungsbeginn war das klinische Bild durch intensiv weißliche (20 %), weißliche (40 %) und blass weißliche (40 %) Läsionen gekennzeichnet (alle Patienten der 3 Studiengruppen).

Tab. 11 Intensität (Weißfärbung) der plaqueförmigen Läsionen im Verlauf der Therapie

Studiengruppe/ Intensität	Patienten n	Tag 0 Anzahl	Tag 7 Anzahl	Tag 14 Anzahl	Tag 21 Anzahl	Tag 28 Anzahl
MPA (Verum 1)	11					
intensiv weiße Läsionen		2	0	0	0	0
weiße Läsionen		5	2	2	1	1
blassweiße Läsionen		7	12	11	10	10
TCA (Verum 2)	13					
intensiv weiße Läsionen		6	3	5	3	4
weiße Läsionen		14	9	9	9	9
blassweiße Läsionen		9	15	13	14	12
Placebo	10					
intensiv weiße Läsionen		4	4	3	2	3
weiße Läsionen		5	4	4	5	4
blassweiße Läsionen		8	9	9	10	10

Angegeben sind die absoluten Zahlen der 3 Intensitätsgrade. Die insgesamt abnehmende Anzahl von Bewertungen in den Verumgruppen ist in der Abheilung von Läsionen begründet.

#### MPA (Verum 1)

Die Intensität der plaqueförmigen Läsionen nahm durch die Therapie ab. Die intensiv weißlichen und weißlichen Läsionen (Grad 3 und 2) verringerten sich bis zum Therapieabschluss um 100 % (Grad 3) und um 80 % (Grad 2). Auf die relativ geringe Anzahl der beiden höheren Intensitätsstufen bei Therapiebeginn sei hingewiesen (Grad 3: n = 2, Grad 2: n = 5).

#### TCA (Verum 2)

Die weißliche Intensität reduzierte sich im Therapieverlauf. Am Therapieende war ein Rückgang der intensiv weißlichen Läsionen um 33 % und der weißlichen Läsionen um 36 % zu beobachten.

#### Placebo

Eine geringe Intensitätsabnahme trat im Studienverlauf auf, die am letzten Tag jeweils nur eine niedrigere Bewertung in den höheren Intensitätsstufen bedeutete (Grad 3 um 25 %, Grad 2 um 20 %).

## Erythematöse Form

Die erythematöse Form kam bei 97 % der Patienten (58 von 60) vor und ist damit nach der retikulären Form die zweithäufigste der sechs klinischen Formen. Alle erythematösen Läsionen der Hauptregionen wurden anhand des Größen- und Erythemindex beurteilt und getrennt ausgewertet.

## Größe der erythematösen Läsionen

Der mittlere Baselinescore lag bei 7,4 (MPA-Gruppe) und mit 9,3 etwas höher in der TCA-Gruppe und entspricht etwa zwei erythematösen Läsionen von mittlerer Größe (1 – 3 cm<sup>2</sup>) und einer kleinen Läsion (unter 1 cm<sup>2</sup>) in der MPA-Gruppe bzw. etwa drei erythematösen Läsionen von mittlerer Größe in der TCA-Gruppe.

Die während der Therapie eingetretenen Veränderungen des Größenscores zeigt Abb. 14.

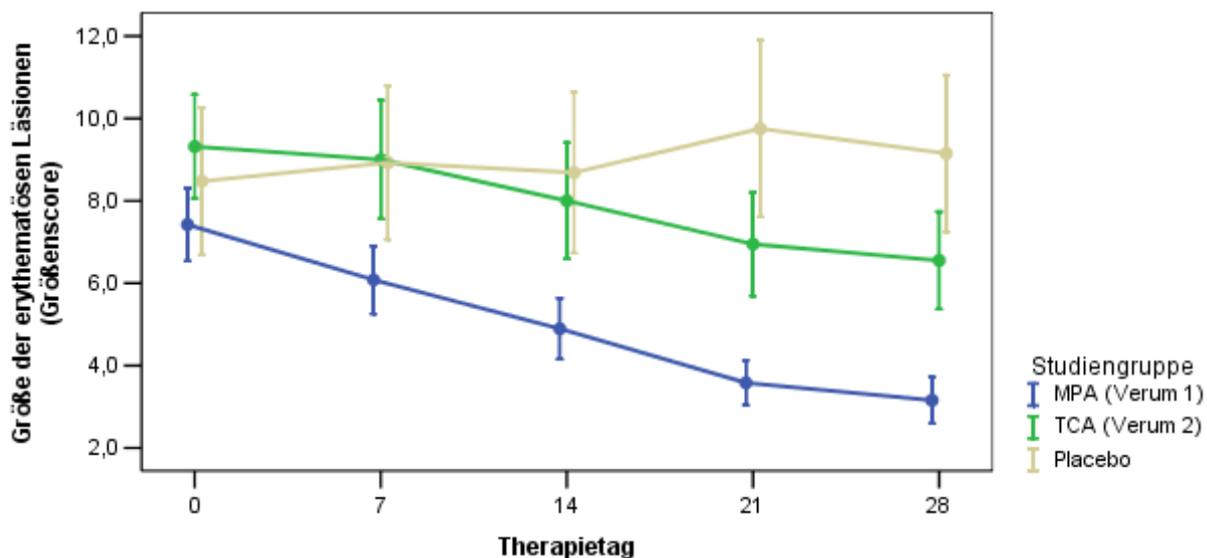


Abb. 14 Gesamtgröße der erythematösen Form (Größenscore) im Verlauf der Therapie.

### MPA (Verum 1)

Der Größenscore verringerte sich nach der Hälfte der Therapie um ein Drittel (-34 %) und nahm bis zum Therapieende um 57 % ab.

### TCA (Verum 2)

Die Läsionsgröße nahm nach der Hälfte der Therapie um 14 % ab und war am Therapieende um 30 % verringert.

### MPA versus TCA

Die erreichte Größenreduktion war in der MPA-Gruppe etwa doppelt so groß wie in der TCA-Gruppe und weist auf einen signifikanten Unterschied hin (-57 % vs. -30 %,  $p = 0,008$ ).

## Placebo

Die Größe nahm im Studienverlauf zu, wobei es zwischenzeitlich zu einem Anstieg von 15 % am Ende der 3. Woche kam. Am letzten Tag war der Größenscore um 8 % gegenüber dem Anfangswert erhöht.

## Erythemintensität

Das beurteilte Merkmal »Erythemintensität« wurde anhand des Erythemindex bestimmt und Intensitätsunterschiede in 3 Abstufungen (1 = blassrot, 2 = rot, 3 = hochrot) erfasst.

Vor Behandlungsbeginn war das klinische Bild durch hochrote (4 %), rote (29 %) und blassrote (67 %) erythematöse Läsionen gekennzeichnet (alle 3 Studiengruppen).

Tab. 12 Erythemintensität im Verlauf der Therapie

Studiengruppe/ Intensität	Patienten n	Tag 0 Anzahl	Tag 7 Anzahl	Tag 14 Anzahl	Tag 21 Anzahl	Tag 28 Anzahl
MPA (Verum 1)	19					
hochrote Läsionen		1	0	0	0	0
rote Läsionen		26	14	5	4	0
blassrote Läsionen		46	49	47	41	38
TCA (Verum 2)	19					
hochrote Läsionen		1	0	0	0	0
rote Läsionen		24	18	14	11	9
blassrote Läsionen		67	73	64	61	60
Placebo	20					
hochrote Läsionen		7	6	6	3	2
rote Läsionen		20	17	16	26	23
blassrote Läsionen		49	58	58	54	58

Angegeben sind die absoluten Zahlen der 3 Intensitätsgrade. Die insgesamt abnehmende Anzahl von Bewertungen in den Verumgruppen ist in der Abheilung von Läsionen begründet.

## MPA (Verum 1)

Die Anzahl der hochroten und roten Läsionen (Grad 3 und 2) ging rasch zurück, in der 1. Therapiewoche bereits um 100 % (Grad 3) und um 46 % (Grad 2). Bis zum Ende der Therapie verringerte sich die Erythemintensität weiter und führte zu einem vollständigen Rückgang des höchsten und mittleren Intensitätsgrades (um jeweils 100 %). Am Therapieende waren alle verbliebenen erythematösen Läsionen nur noch blassrot.

### TCA (Verum 2)

Die Therapie führte zu einer abnehmenden Erythemintensität, die sich im Rückgang der höheren Intensitätsgrade zeigte. Hochrote und rote Läsionen (Grad 3 und 2) gingen in der 1. Therapiewoche um 100 % (Grad 3) und um 25 % (Grad 2) zurück. Am Therapieende waren höchster und mittlerer Intensitätsgrad um 100 % (Grad 3) und um 63 % (Grad 2) verringert. Die nach der Behandlung verbliebenen Läsionen waren überwiegend blassrot (87 %).

### Placebo

Eine leichte Intensitätsabnahme der hochroten und roten Läsionen war in den ersten beiden Wochen zu beobachten (s. Tab. 12). In den letzten beiden Wochen verringerte sich die Anzahl der hochroten Läsionen weiter (um 71 %), während rote Läsionen eine leichte Zunahme aufwiesen (um 15 %).

### Ulzerative Form

Die ulzerative Form, die klinische Form mit dem höchsten Schweregrad, kam bei 42 % der Patienten (25 von 60) vor. Die Ulzerationen waren am häufigsten an der Wange (16 x) und am Zungenrand (4 x) zu finden.

### Größe der Ulzerationen

Die Ulzerationen und deren Größe wurden in den einzelnen Regionen erfasst und daraus der Größenscore aller Ulzerationen errechnet, der am Therapiebeginn im Durchschnitt 3,8 (MPA), 2,8 (TCA) und 4,0 (Placebo) betrug. Des Weiteren wurde die Anzahl der Ulzerationen bestimmt.

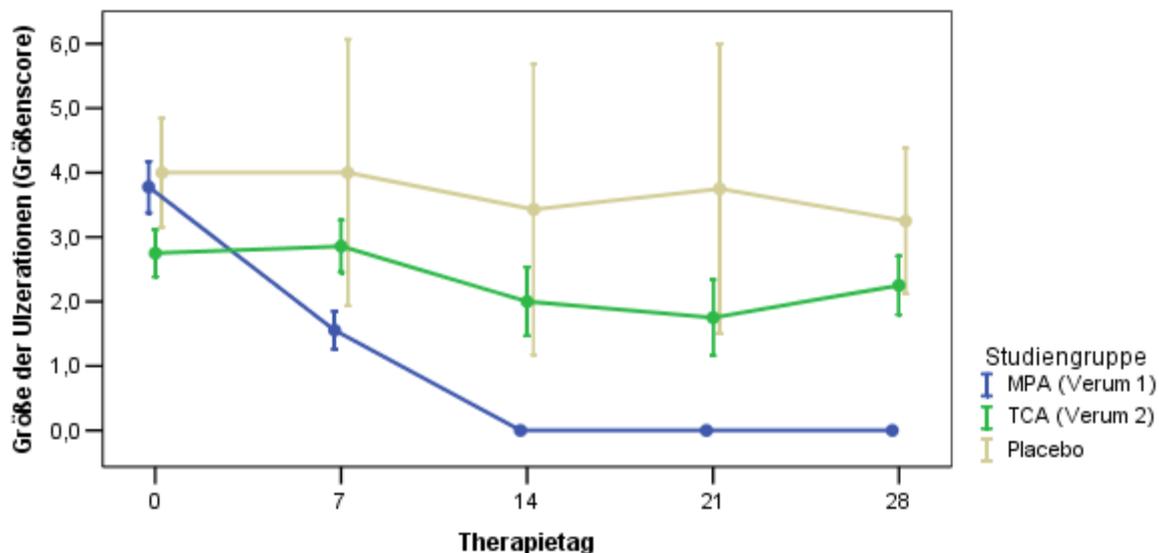


Abb. 15 Gesamtgröße der Ulzerationen (Größenscore) im Verlauf der Therapie.

**MPA (Verum 1)**

Bei den mit MPA behandelten Patienten verringerte sich der Ulzerationsscore bereits in der 1. Therapiewoche deutlich (-59 %) und innerhalb von 2 Wochen waren alle Ulzerationen vollständig abgeheilt (Score ab Ende 2. Therapiewoche: 0).

**TCA (Verum 2)**

Der Ulzerationspunktwert reduzierte sich Ende der 2. Woche um 27 %, Ende der 3. Woche um 36 % und war am Therapieende jedoch nur um 18 % verringert.

**MPA versus TCA**

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen war der Größenrückgang in der MPA-Gruppe schneller und vollständig und steht einem geringen Rückgang in der TCA-Gruppe gegenüber (-100 % vs. -18 %). Der Unterschied zum Behandlungsende weist auf einen signifikanten Unterschied zugunsten der MPA-Therapie hin ( $p < 0,001$ ).

**Placebo**

Die Größe der Ulzerationen nahm im Verlauf langsam ab und war am letzten Tag um 19 % gegenüber dem Anfangswert reduziert.

**Bullöse Form**

Die bullöse Form kam nur bei einem Patienten vor und war damit die seltenste der sechs klinischen Formen. Sie war nur zwischenzeitlich zu zwei Untersuchungszeitpunkten (U7 und U8) zu beobachten und trat in der Placebogruppe auf. Das singuläre Vorkommen lässt daher keine weitergehende statistische Auswertung zu.



Abb. 16 Lichen planus der Wangenschleimhaut vor Therapie. Ulzerativ-erythematös-retikuläre Formenkombination mit Ulzeration und umgebender erythematöser Mukosa sowie retikulär-anulärer Zeichnung.



Abb. 17 Wangenschleimhaut nach Therapie mit MPA. Kleines erythematöses Areal (kleinster Größengrad) und umgebende Mukosa ohne klinische Erkrankungszeichen.

### 6.3.3 Vergleich der Therapieergebnisse der klinischen Formen

Die Therapie führte zu einer deutlichen Veränderung in der Relation zwischen den OLP-Formen und ist durch die Wirkungsunterschiede bei den einzelnen Formen zu erklären.

Die Therapieergebnisse der zuvor getrennt ausgewerteten Scores der klinischen Formen wurden miteinander verglichen. Alle Darstellungen zeigen die einzelnen Formen ohne Gewichtung, um den direkten Größenvergleich zu ermöglichen.

#### MPA-Gruppe (Verum 1)

Erythematöse und retikuläre Läsionen (38 % und 37 %) bildeten vor der Therapie zusammen mit  $\frac{3}{4}$  der Läsionsgröße den höchsten Anteil an der Gesamtgröße. Die Plaqueform folgte mit 12 % als drittgrößte Form. Die bullöse Form war in keiner der Verumgruppen vorhanden (siehe S. 61).

Die MPA-Therapie bewirkte insgesamt eine Größenabnahme von zwei Dritteln (-67 %) und betraf in unterschiedlichem Maß alle OLP-Formen (Abb. 18).

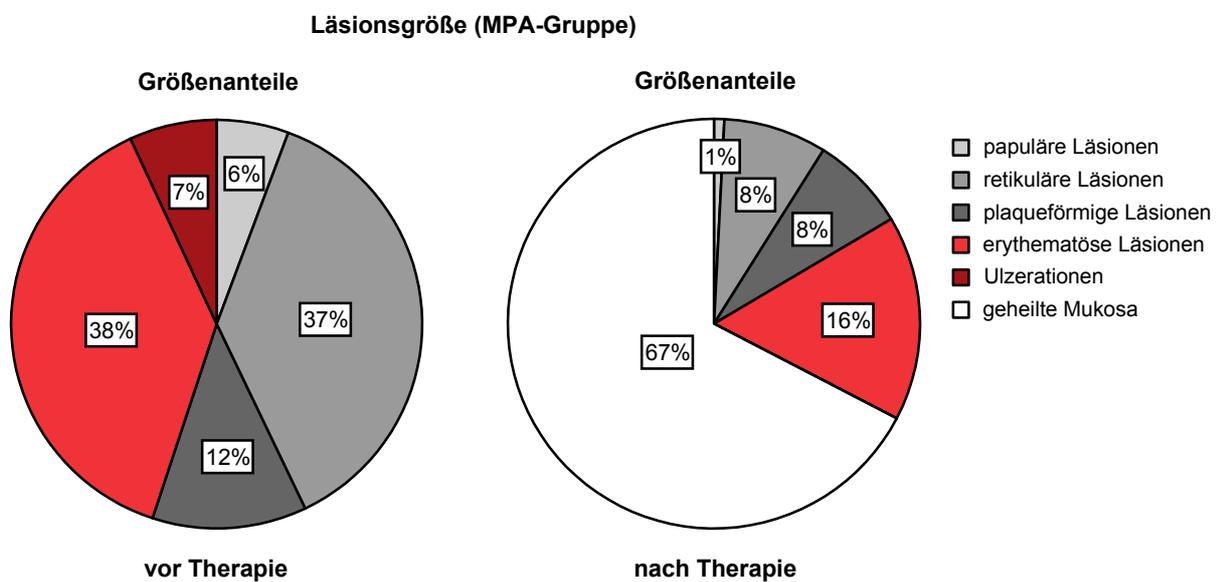


Abb. 18 Größenanteile der klinischen Formen an der Gesamtgröße vor und nach Therapie (MPA), inklusive des Anteils der abgeheilten Läsionen.

Bei Betrachtung der nach der Therapie weiterhin erkrankten Läsionen (siehe Kreisdiagramm Abb. 19) ist die veränderte Relation der OLP-Formen bemerkenswert. Diese Darstellung entspricht dem klinischen Blick auf die nach der Therapie verbliebenen Läsionen, ohne dass die klinisch geheilte Mukosa hier mit aufgeführt ist.

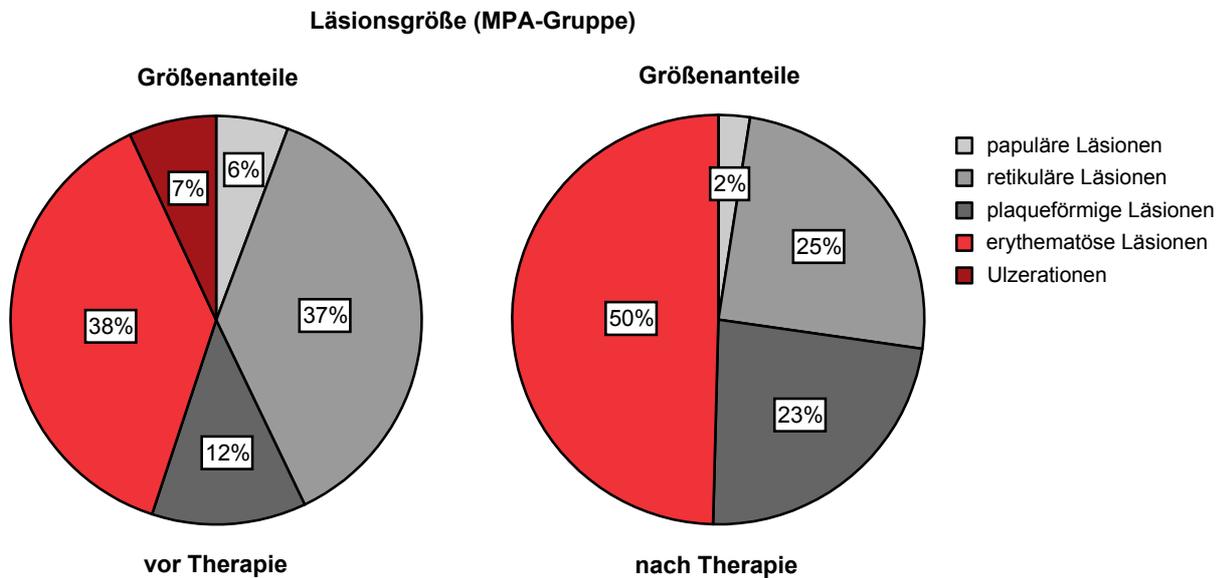


Abb. 19 Größenanteile der klinischen Formen an der Gesamtgröße vor und nach Therapie (MPA).

Abgenommen haben die Größenanteile von retikulären und papulären Läsionen (retikulär: von 37 % auf 25 %, papulär: von 6 % auf 2 %). Die retikuläre Form wies somit auch insgesamt die größte Verringerung von allen Formen auf. Gleichfalls abgenommen hat der Anteil der Ulzerationen, der von 7 % auf 0 % sank. Damit war die ulzerative Form die einzige OLP-Form, die nach der MPA-Therapie nicht mehr vorkam.

Zugenommen hat hingegen der relative Größenanteil von erythematöser Form und Plaqueform. Die größte relative Zunahme wies dabei die erythematöse Form auf (von 38 % auf 50 %), die nach Therapie somit die Hälfte aller verbliebenen Läsionen darstellt. Der relative Anteil der Plaqueform verdoppelte sich nach der Therapie nahezu (von 12 % auf 23 %) und ist durch die geringste absolute Verbesserung von allen Formen begründet.

### TCA-Gruppe (Verum 2)

Erythematöse und retikuläre Läsionen (44 % und 32 %) waren vor der Therapie die beiden Formen mit der größten Ausdehnung und bildeten zusammen, wie in der MPA-Gruppe, zirka  $\frac{3}{4}$  der Gesamtgröße. Die TCA-Therapie führte zu einem Größenrückgang von 39 % (s. Abb. 20) und lag damit deutlich unter dem Ergebnis der MPA-Gruppe (-67 %).

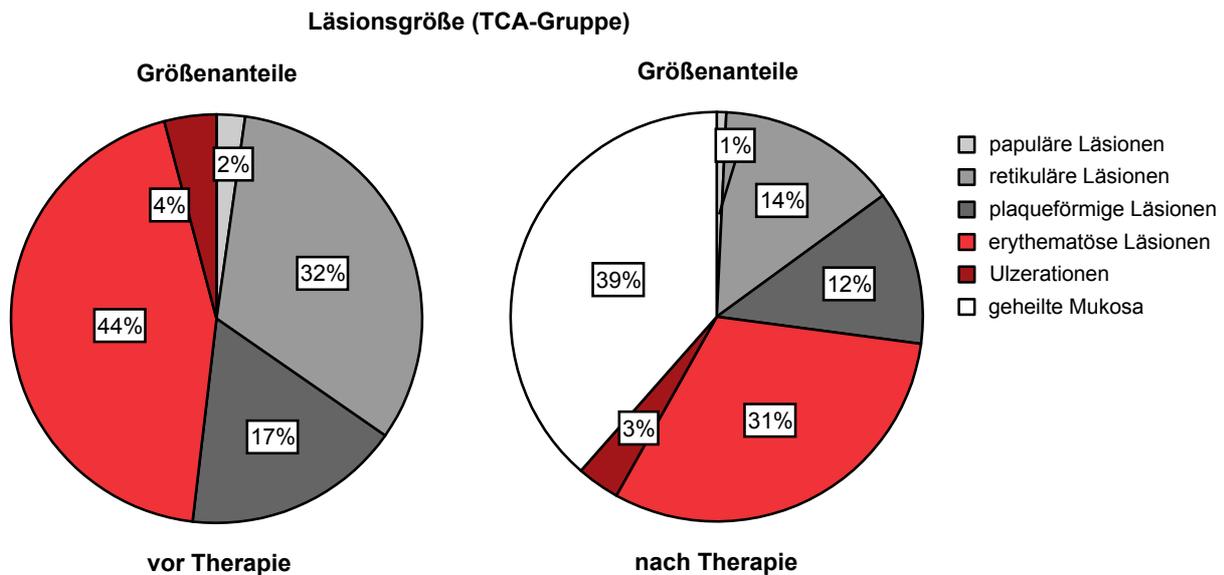


Abb. 20 Größenanteile der klinischen Formen an der Gesamtgröße vor und nach Therapie (TCA), inklusive des Anteils der abgeheilten Läsionen.

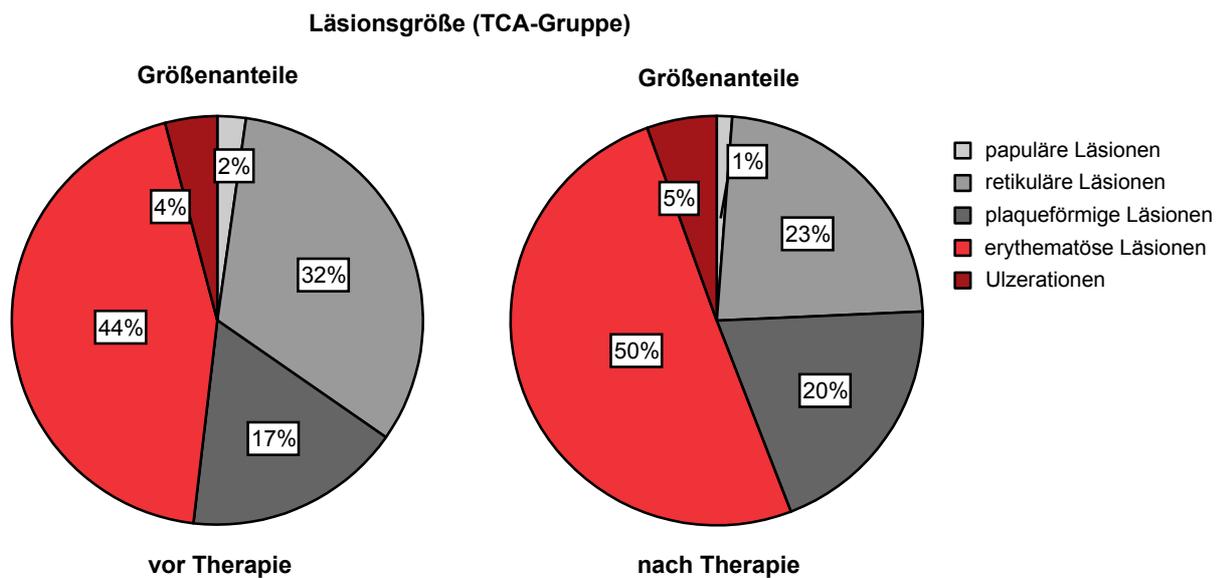


Abb. 21 Größenanteile der klinischen Formen an der Gesamtgröße vor und nach Therapie (TCA).

Das klinische Bild der nach der TCA-Therapie weiterhin erkrankten Läsionen ist im Kreisdiagramm zuvor gezeigt (Abb. 21). Nach der TCA-Therapie traten bei 4 von 5 Formen (retikuläre, papuläre, erythematöse und Plaqueform) die Veränderungen in gleicher Richtung wie nach der MPA-Therapie ein, wenn auch unterschiedlich ausgeprägt. Nur bei der ulzerativen Form unterschieden sich beide Verumgruppen. Während in der MPA-Gruppe der Anteil der Ulzerationen auf 0 % sank, erhöhte sich der relative Anteil in der TCA-Gruppe etwas (von 4 % auf 5 %).

Die retikuläre Form wies, wie in der MPA-Gruppe, die größte Verringerung von allen Formen auf (von 32 % auf 23 %). Zugenommen hat der relative Größenanteil der erythematösen Form (von 44 % auf 50 %) und gleicht dem posttherapeutischen Anteil in der MPA-Gruppe.

### Placebo

Die Größenanteile der klinischen Formen veränderten sich im Studienverlauf nur wenig (s. Abb. 22). Der Anteil der retikulären Läsionen sank von 35 % auf 33 %, während der Anteil der erythematösen Läsionen von 44 % auf 47 % zunahm. Die Größenanteile der anderen klinischen Formen änderten sich nur um  $\pm 1$  %. Die Gesamtgröße aller Läsionen nahm am Ende um 1 % zu.

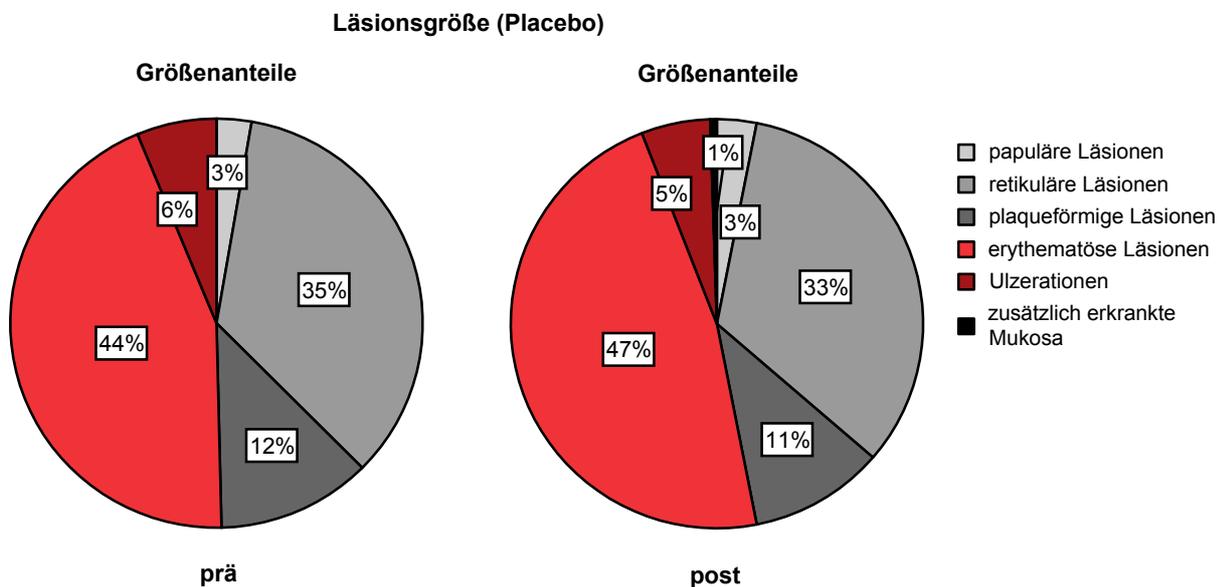


Abb. 22 Größenanteile der klinischen Formen an der Gesamtgröße in der Placebogruppe.

### 6.3.4 Erkrankte Regionen

Alle Mundschleimhaut-Regionen eines Patienten wurden beurteilt und nach der Einteilung in Hauptregionen und kleinere Regionen ausgewertet (s. Seite 26). Die Anzahl der bewerteten anatomischen Regionen (erkrankt oder nicht erkrankt) betrug 25, sofern ein Patient vollständig bezahnt war. Bei unbezahnten oder teilbezahnten Patienten kamen die Alveolarfortsätze noch hinzu und die Gesamtzahl konnte dann maximal 31 Bewertungsregionen umfassen. Durchschnittlich 26 Regionen (erkrankt oder nicht erkrankt) waren bei den Studienpatienten vorhanden und wurden bewertet.

#### Anzahl der erkrankten Regionen

Das Therapieergebnis, beurteilt anhand des Bewertungskriteriums »geheilt – nicht geheilt« und bezogen auf alle nongingivalen oralen Regionen, ist hier dargestellt. Nur das vollständige Fehlen aller klinischen Erkrankungszeichen in einer Region wurde als »nicht erkrankt« gewertet (Regionsscore 0) und ist somit ein striktes Kriterium für den Therapieerfolg.

Bei Betrachtung aller Studienpatienten vor Therapiebeginn waren durchschnittlich 10 Mundschleimhaut-Regionen eines Patienten erkrankt (davon 5 Hauptregionen und 5 kleinere Regionen). Die gruppenweise Darstellung ergibt folgendes Bild (Tab. 13):

Tab. 13 Erkrankte Regionen (Gesamtzahl) vor und nach Therapie

Studiengruppe	Erkrankte Regionen vor Therapie	Erkrankte Regionen nach Therapie	Signifikanz <sup>1</sup> p-Wert
MPA (Verum 1)	9 ± 4	4 ± 3	< 0,001
TCA (Verum 2)	10 ± 6	7 ± 6	< 0,001
Placebo	10 ± 5	10 ± 5	0,125

Angegeben ist der Mittelwert ± Standardabweichung.

<sup>1</sup> Vergleich vor Therapie – nach Therapie, Wilcoxon-Test.

In der MPA-Gruppe waren von den anfangs durchschnittlich 9 erkrankten Regionen nach der Therapie 5 Regionen ohne jegliche Erkrankungszeichen und 4 Regionen noch weiterhin erkrankt. Diese durchschnittliche Verringerung von 9 auf 4 erkrankte Regionen je Patient ging etwas mehr auf die kleineren Regionen (-3) als auf die Hauptregionen (-2) zurück. Die erreichte Remission entspricht einer signifikanten Reduktion der erkrankten Regionen um 56 % ( $p < 0,001$ ).

Bei der TCA-Gruppe reduzierte sich die durchschnittliche Anzahl erkrankter Regionen von 10 auf 7, wobei der Rückgang, wie bei MPA, etwas mehr bei den kleineren Regionen (-2) als bei den Hauptregionen (-1) auftrat. Dies entspricht einer signifikanten Verringerung der erkrankten Regionen um 30 % ( $p < 0,001$ ).

Tab. 14 Erkrankte Regionen (Anzahl) vor und nach Therapie, Differenzierung in Hauptregionen und kleinere Regionen

Studiengruppe	Erkrankte Regionen vor Therapie		Erkrankte Regionen nach Therapie		Signifikanz <sup>1</sup> p-Wert
	Hauptreg.	kleinere Reg.	Hauptreg.	kleinere Reg.	
MPA (Verum 1)	4 ± 2	5 ± 3	2 ± 1	2 ± 2	< 0,001 <sup>2</sup> < 0,001 <sup>3</sup>
TCA (Verum 2)	5 ± 3	5 ± 3	4 ± 3	3 ± 3	< 0,001 < 0,001
Placebo	5 ± 3	5 ± 3	5 ± 3	5 ± 3	0,250 1,000

Angegeben ist der Mittelwert ± Standardabweichung.

<sup>1</sup> Vergleich vor Therapie – nach Therapie, Wilcoxon-Test. <sup>2</sup> Hauptregionen <sup>3</sup> kleinere Regionen

Die Verbesserung war bei TCA im Vergleich zu MPA geringer (-3 vs. -5), der Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ist für Hauptregionen und kleinere Regionen zusammen (Gesamtzahl) nicht signifikant ( $p = 0,081$ ). Für die Hauptregionen hingegen ergibt der Vergleich von TCA mit MPA (-1 vs. -2) einen signifikanten Unterschied zugunsten der MPA-Gruppe ( $p = 0,009$ ).

Die Ergebnisse beider Verumgruppen waren gegenüber der Placebogruppe signifikant besser (Gesamtzahl MPA:  $p < 0,001$ , TCA:  $p = 0,021$ ). In der Placebogruppe änderte sich die Anzahl der erkrankten Regionen nicht und blieb bei 10 Regionen.

## 6.4 Therapieergebnisse (Patientenbewertung)

Die untersuchten Beschwerden und deren Veränderungen im Studienverlauf wurden anhand der Bewertungsskalen aus dem Patiententagebuch ausgewertet. Von den Patienten wurden die folgenden Symptome/Symptomänderungen beurteilt: Art und Intensität der Beschwerden, Beschwerdeverlauf, Unangenehmheit und Beschwerden beim Essen.

### Art der Beschwerden

Die Studienpatienten hatten bei Therapiebeginn die in Tabelle 15 genannten Beschwerden. Wenn bei einem Patienten mehrere Beschwerden auftraten, wurde er gefragt, welche der Beschwerden ihn am meisten beeinträchtigt (Hauptbeschwerde) und diese vom Patienten eingeschätzt.

Tab. 15 Art der Beschwerden vor Therapiebeginn

Art der Beschwerden	Anzahl (n)
Brennen/Schmerzen beim Essen bzw. Essen und Trinken	22
Brennen/Schmerzen beim Zähneputzen	21
Spannungsgefühl/Schwellungsgefühl/Rauigkeitsgefühl	7
Beschwerden beim Sprechen	1

Neun Patienten hatten keine Beschwerden, wurden jedoch aufgrund des klinischen Befundes in die Studie aufgenommen. Die Ergebnisse der 51 Patienten mit Beschwerden sind nachfolgend beschrieben.

### Intensität der Beschwerden (Visuelle Analogskala)

Die Intensität der Beschwerden im Therapieverlauf, die von den Patienten anhand der visuellen Analogskala jeweils täglich im Patiententagebuch eingeschätzt wurde, ist als Skalenwert ausgedrückt. Die Skalenwerte der VAS (0 – 10) wurden auf der 10-cm-Linie ausgemessen und sind als absolute Werte angegeben (Tabelle 16) bzw. als absolute Veränderungen gegenüber dem Anfangswert (Text).

Die Intensität der Beschwerden verringerte sich im Therapieverlauf in allen drei Studiengruppen, wobei der Beschwerderückgang in den beiden Verumgruppen stärker war (Tabelle 16).

Tab. 16 Intensität der Beschwerden (VAS-Werte) im Verlauf der Therapie

Zeitpunkt	MPA Mittelwert $\pm$ SD <sup>1</sup>	TCA Mittelwert $\pm$ SD	Placebo Mittelwert $\pm$ SD
vor Therapie (Tag 0)	3,8 $\pm$ 2,5	3,7 $\pm$ 2,7	4,2 $\pm$ 2,9
Ende 1. Therapiewoche (Tag 7)	2,8 $\pm$ 2,4	3,3 $\pm$ 2,6	4,0 $\pm$ 2,8
Ende 2. Therapiewoche (Tag 14)	1,6 $\pm$ 2,0	2,6 $\pm$ 2,6	3,5 $\pm$ 2,8
Ende 3. Therapiewoche (Tag 21)	1,2 $\pm$ 2,1	2,1 $\pm$ 2,4	3,4 $\pm$ 3,0
Ende der Therapie (Tag 28)	0,3 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 2,2	3,3 $\pm$ 2,8

<sup>1</sup>SD = Standardabweichung

Die Patienten der MPA-Gruppe erreichten den größten Beschwerderückgang (3,5  $\pm$  2,3), gefolgt von der TCA-Gruppe (2,1  $\pm$  2,0) und der Placebo-Gruppe (0,9  $\pm$  1,3). Die Verbesserung ist am Therapieende sowohl für MPA als auch für TCA signifikant gegenüber dem Anfangswert ( $p < 0,001$ ). Zwischen den Verumgruppen besteht ein signifikanter Unterschied zugunsten von MPA gegenüber TCA ( $p < 0,001$ ). Im Gruppenvergleich zwischen MPA und Placebo zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ), während der Vergleich zwischen TCA und Placebo keinen signifikanten Unterschied ergibt ( $p = 0,056$ ).

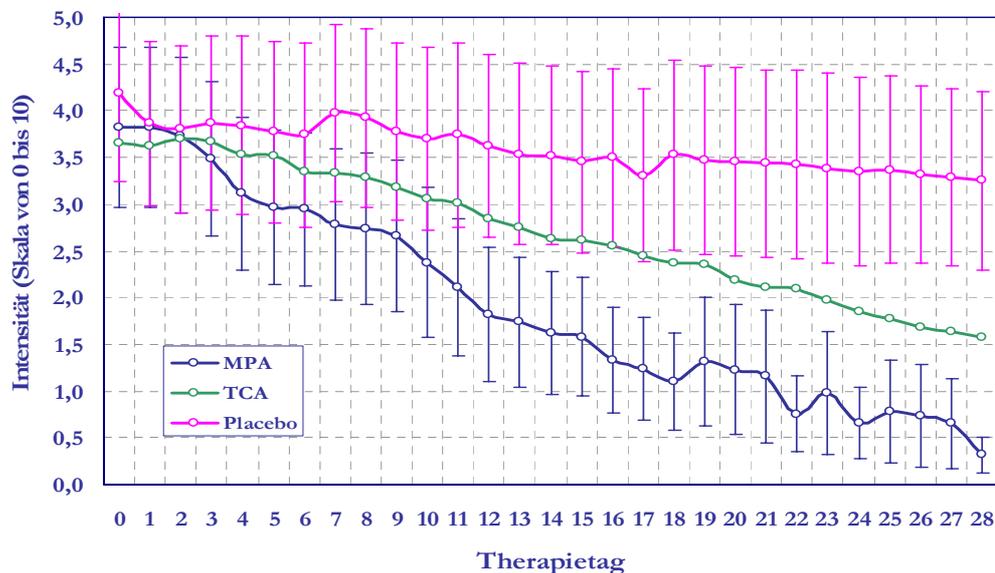


Abb. 23 Intensität der Beschwerden (VAS-Werte) im Verlauf der Therapie.

Zusammenfassend dargestellt wiesen beide Verumgruppen am Therapieende eine signifikante Verbesserung der Beschwerden auf, wobei mit beiden Medikamenten ein geringes Intensitätsniveau der Beschwerden (MPA 0,3; TCA 1,6) erreicht wurde, mit signifikantem Unterschied zugunsten von MPA gegenüber TCA.

## Beschwerdefreiheit am Therapieende

Das Therapieergebnis, gemessen an dem striktesten Bewertungskriterium »Beschwerdefreiheit« (VAS-Wert 0), zeigt die Tabelle 17. Die Anzahl der Patienten, die dieses Kriterium erreichten, wurde den Patienten mit weiterhin vorhandenen Beschwerden am Therapieende (VAS-Wert > 0) gegenübergestellt (Beschwerdefreiheit vs. Beschwerden).

Tab. 17 Beschwerdefreiheit (VAS-Wert 0) am Therapieende

Studiengruppe	Anzahl der Patienten (n) ohne Beschwerden	Angabe in Prozent	Gesamt-Signifikanz p-Wert
MPA-Gruppe	8 von 17 Patienten	47 %	} 0,016
TCA-Gruppe	2 von 17 Patienten	12 %	
Placebo-Gruppe	1 von 17 Patienten	6 %	

Test: Chi-Quadrat-Test, Fishers exakter Test, zweiseitig (Beschwerdefreiheit vs. Beschwerden)

Jeweils weitere 3 Patienten in jeder Studiengruppe (3/20), die zu Therapiebeginn keine Beschwerden aufwiesen, jedoch aufgrund des klinischen Befundes in die Studie aufgenommen wurden (s. Einschlusskriterien S. 15), waren auch zum Therapieende beschwerdefrei.

Die Anzahl der Patienten, die am Therapieende beschwerdefrei waren, unterscheidet sich zwischen den 3 Studiengruppen signifikant ( $p = 0,016$ ).

Der paarweise Gruppenvergleich ergibt:

MPA vs. TCA:	$p = 0,057$
MPA vs. Placebo:	$p = 0,017$
TCA vs. Placebo:	$p = 1,000$

### Beschwerdeverlauf (verbale Skala)

Die Veränderungen der Beschwerden im Therapieverlauf, von den Studienpatienten anhand der verbalen Skala »Beschwerdeverlauf« eingeschätzt, sind nachfolgend aufgeführt. Die während der Behandlung eingetretene Besserung oder Verschlechterung wurde entsprechend den Kategorien der Skala (keine Besserung, leichte Besserung, wesentliche Besserung, keine Beschwerden mehr, eher eine Verschlechterung) bestimmt.

Die Einschätzung der Patienten in den Kategorien keine Beschwerden mehr und wesentliche Besserung (Skalenstufen 4 und 3) und deren Veränderung ist in Abbildung 24 dargestellt.

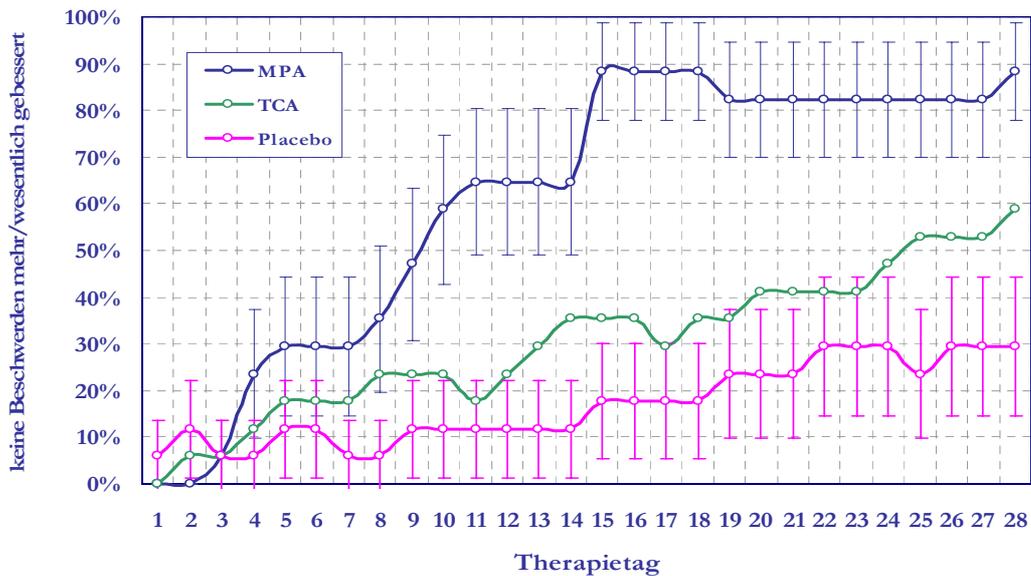


Abb. 24 Beschwerdeverlauf (verbale Skala)

### Unangenehmheit (verbale Skala)

Die mit der Erkrankung einhergehende Unangenehmheit wurde von den Patienten anhand der verbalen 5-Punkte-Skala (äußerst unangenehm, sehr unangenehm, unangenehm, wenig unangenehm, nicht unangenehm) eingeschätzt. Die Patienten beurteilten den Zustand vor Therapiebeginn zu 5 % als äußerst unangenehm (3/60), zu 14 % als sehr unangenehm (8/60), zu 40 % als unangenehm (24/60), zu 23 % als wenig unangenehm (14/60) und zu 18 % als nicht unangenehm (11/60). Im Therapieverlauf nahm die Unangenehmheit in allen Studiengruppen ab. Die Einschätzung der Patienten der stärkeren Unangenehmheit (Skalenstufen 4, 3 und 2) und deren Veränderung ist in Abbildung 25 dargestellt.

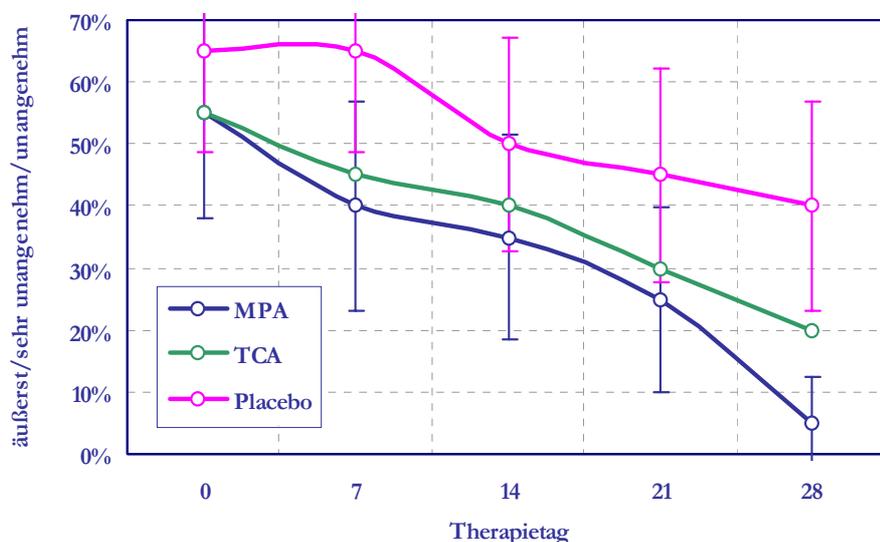


Abb. 25 Unangenehmheit im Therapieverlauf

Zum Therapieende (Tag 28) verringerte sich das stärkere unangenehme Gefühl am deutlichsten in der MPA-Gruppe (von 11/20 auf 1/20), gefolgt von der TCA-Gruppe (von 11/20 auf 4/20) und der Placebogruppe (von 13/20 auf 8/20). Am Behandlungsende (Tag 28) besteht ein signifikanter Unterschied von MPA gegenüber Placebo ( $p = 0,025$ ), nicht aber gegenüber TCA ( $p = 0,411$ ). Die Therapie mit TCA hingegen erreichte keinen signifikanten Vorsprung gegenüber Placebo ( $p = 0,441$ ).

### Beschwerden beim Essen (verbale Skala)

Die von den Patienten wöchentlich im Therapieverlauf beurteilte Beeinträchtigung beim Essen (gar nicht, gering, stärker, sehr stark) wurde miteinander verglichen. Vor Therapiebeginn bewerteten die Patienten die Beeinträchtigung beim Essen zu 5 % als sehr stark (3/60), zu 23 % als stärker (14/60), zu 37 % als gering (22/60) und zu 35 % als gar nicht (21/60). Die Beeinträchtigung beim Essen verringerte sich im Verlauf der Behandlung sowohl in beiden Verumgruppen als auch in der Placebogruppe. Der Anteil der Patienten mit sehr starken und stärkeren Beschwerden beim Essen (Grad 3 und 2) sank am Therapieende auf 0 % (MPA), 10 % (TCA), 15 % (Placebo) und ist ein signifikanter Beschwerderückgang in allen drei Gruppen (Abbildung 26).

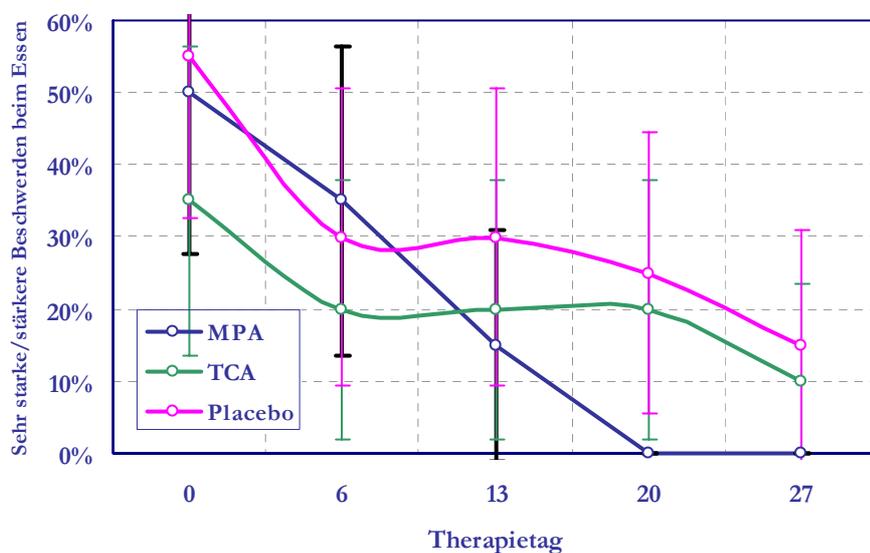


Abb. 26 Beschwerden beim Essen im Therapieverlauf

Geringe Beschwerden beim Essen (Grad 1) traten hingegen noch bei 20 % (MPA), 50 % (TCA) und 40 % (Placebo) der Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe am Therapieende auf. Ohne Beeinträchtigung beim Essen (Grad 0) waren nach der Behandlung 80 % der Patienten aus der MPA-Gruppe (16/20), 40 % der TCA-Gruppe (8/20) und 45 % der Placebo-Gruppe (9/20).

## 6.5 Compliance

Zur Einschätzung der Therapiecompliance der Patienten diente der Medikamentenverbrauch. Dazu wurde die Menge der verbrauchten Mundspüllösung durch Abwiegen ermittelt und der durchschnittliche Verbrauch errechnet. Der Medikamentenverbrauch lag in allen 3 Studiengruppen etwas über der vorgegebenen Dosierung laut Studienplan (s. Tabelle 18).

Die Patienten verbrauchten während der gesamten Therapie in der MPA-Gruppe 2 % (18 g), in der TCA-Gruppe 3 % (24 g) und in der Placebo-Gruppe 4 % (30 g) zu viel. Dies entspricht 1½ – 3 Mundspülungen mehr pro Patient. Die größte Abweichung eines Patienten nach unten betrug – 20 % (–164 g) und die größte Abweichung nach oben +30 % (+242 g).

Tab. 18 Medikamentenverbrauch (durchschnittlicher Verbrauch in %)

Medikamentenverbrauch	MPA (Verum 1)	TCA (Verum 2)	Placebo
Mittelwert ± Standardabweichung	102 % ± 8 %	103 % ± 10 %	104 % ± 6 %
Minimum – Maximum	91 % – 124 %	80 % – 130 %	96 % – 116 %

Als weiteres Maß für die Patientencompliance diente das Einhalten der Untersuchungs- und Nachuntersuchungstermine. Dazu wurden alle wahrgenommenen sowie die fehlenden Termine gezählt. Von den vorgesehenen 615 Untersuchungsterminen während der gesamten Studie wurden 608 von den Patienten wahrgenommen. Die fehlenden Termine (n = 7) waren nahezu gleich auf die Studiengruppen verteilt (MPA 2, TCA 2, Placebo 3) und entsprechen 1 %. Sowohl die Abschlussuntersuchung nach der Therapie als auch die abschließende Nachuntersuchung wurde von allen Patienten eingehalten.

## 6.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen)

Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind orale Candidiasis (10 x), Geschmacksveränderungen (8 x) und eine leuködemähnliche Veränderung (1 x) eingetreten.

### Orale Candidiasis

Eine orale Candidiasis trat während der Therapie insgesamt 10 x auf (MPA 8 x, TCA 2 x). Eine orale Candidiasis war definiert durch das Vorhandensein von klinischen Candidiasiszeichen, gleichzeitig lag ein positiver mikrobiologischer Candidanachweis vor. Die klinische Form war in allen Fällen eine pseudomembranöse Candidiasis. Nach Behandlung etwa der Hälfte aller Studienpatienten (n = 29) war eine hohe Candidiasisrate von 37 % (7 von 19 Verumpatienten) zu finden (Placebo: 0 von 10 Patienten). Dies war vor allem auf die MPA-Gruppe mit 60 % (6 von 10 Patienten) und weniger auf die TCA-Gruppe mit 11 % (1 von 9 Patienten) zurückzuführen. Wegen des Auftretens dieser Nebenwirkung bzw. wegen deren Häufigkeit wurde der Therapieplan geändert und eine antimykotische Zusatzmedikation (Nystatin 100 000 IE/g) gegeben. Als Nystatin-Präparat wurde ein Gel (Biofanal® Suspensionsgel) 4 x täglich angewandt. Weitere Untersuchungsergebnisse und der mykologische Befund sind im mikrobiologischen Teil (ab S. 85) dargestellt.

### Geschmacksveränderungen

Ein verändertes Geschmackempfinden während der Therapie trat bei 8 Patienten (13 %) auf. Veränderungen des Geschmacks wurden von den Patienten beim alltäglichen Essen und Trinken beobachtet (4 x MPA, 3 x TCA, 1 x Placebo) und bezogen sich in den Verumgruppen ganz überwiegend auf die Geschmacksqualität »salzig«. Ein verstärkt salziger Geschmack (»Essen und Kaffee schmecken salzig«) trat bei 3 Patienten auf, während einen verringert salzigen Geschmack (»Salz schmeckt man wenig«) 4 Patienten wahrnahmen. Ein allgemein vermindertes Geschmackempfinden (»wie betäubt«) bemerkte 1 Patient (Placebogruppe). 1 Woche nach Therapieende waren die Geschmacksveränderungen ohne weitere Behandlung verschwunden.

### Leuködemähnliche Veränderung

Eine blass weißliche leuködemähnliche Mukosaveränderung wurde bei 1 Patienten der MPA-Gruppe beobachtet. Das Erscheinungsbild war durch eine schleierartige, semitransparente und schwach ausgeprägte Trübung mit geringer Ausdehnung gekennzeichnet, die diffus und flächenhaft war. Die Veränderung trat an der Wangenschleimhaut und im Vestibulum auf und war nicht bzw. nur am Rande der Regionen zu beobachten, in denen zuvor der orale Lichen vorkam. Die Veränderung trat Ende der 4. Therapiewoche (Tag 28) auf und war 1 Woche nach Behandlungsende vollständig verschwunden.

## 6.7 Lokale Faktoren

### 6.7.1 Orale Parafunktionen

65 % der Studienpatienten (39/60) hatten orale Parafunktionen, davon 25 Patienten mit einer Parafunktion und 14 Patienten mit mehreren Parafunktionen. Dabei wurde unterschieden, ob die Parafunktion in einer Region *mit* oder *ohne* OLP-Läsion(en) vorkam.

Die folgenden Parafunktionen wurden festgestellt:

Tab. 19 Parafunktionen

Parafunktion	Parafunktionen insgesamt		Parafunktion in Regionen <i>mit</i> OLP-Läsionen		Parafunktion in Regionen <i>ohne</i> OLP-Läsionen	
Zungenpressen	23	41 %	10	18 %	13	23 %
Zungenpressen, frontal	9	16 %	5	9 %	4	7 %
Zungenpressen, lateral	14	25 %	5	9 %	9	16 %
Zungenkauen/-beißen	1	2 %	—	—	1	2 %
Zungensaugen	1	2 %	1	2 %	—	—
Wangenkauen/-beißen	6	10 %	6	10 %	—	—
Wangensaugen	5	9 %	5	9 %	—	—
Lippenkauen/-beißen	5	9 %	2	4 %	3	5 %
Lippenlecken	1	2 %	1	2 %	—	—
Bruxismus	14	25 %	6	10 %	8	15 %
Gesamt <sup>1</sup>	56 <sup>2</sup>	100 % <sup>2</sup>	31	55 %	25	45 %

<sup>1</sup> Die Anzahl der Parafunktionen (n = 56) ist größer als die Anzahl der Patienten mit Parafunktionen (n = 39), da bei 14 Patienten mehrere Parafunktionen gleichzeitig vorkamen. <sup>2</sup> In der Addition ist »Zungenpressen« nur als übergeordnete Kategorie von »Zungenpressen frontal et lateral« enthalten.

Die häufigste Parafunktion war Zungenpressen, gefolgt von Bruxismus und Wangenkauen. Davon traten bei den Patienten mit mehreren Parafunktionen die Kombinationen von Zungenpressen und Wangenkauen (4 x), Zungenpressen und Bruxismus (3 x) sowie Wangen- und Lippenkauen (3 x) am häufigsten auf.

Parafunktionen waren zu 55 % (31/56) zusammen mit dem OLP in *derselben* Lokalisation zu finden, zu 45 % (25/56) traten hingegen Parafunktionen in Regionen *ohne* OLP-Beteiligung auf. OLP und Parafunktion in *derselben* Lokalisation kamen am häufigsten bei OLP-Läsionen des Zungenrandes und Zungenpressen (10 x) und bei OLP der Wange und Wangenkauen (6 x) vor.

## 6.7.2 Mund- und Prothesenhygiene

### Mundhygiene

Zur Bewertung der Mundhygiene wurde die sichtbare und sondierbare Zahnplaque anhand des Plaque-Index nach Silness et Löe (1964) beurteilt. Der Mittelwert des Plaque-Index aller Studienpatienten betrug vor Therapie  $0,75 \pm 0,30$  und entsprach einer mäßigen Mundhygiene.

Die Plaquewerte nach der Einteilung in 5 Kategorien ergaben vor Therapie bei 42 % (25/59) der Patienten eine mäßige und bei 26 % (15/59) eine gute Mundhygiene (s. Tabelle 20).

Tab. 20 Mundhygiene (Plaque-Index)

Mundhygiene (Plaque-Index)	vor Therapie (n = 59)*		2. Nachuntersuchung (n = 39)**	
	Patienten	in %	Patienten	in %
sehr gut (< 0,3)	2	3 %	4	10 %
gut (0,3 < 0,6)	15	26 %	14	36 %
mäßig (0,6 < 0,9)	25	42 %	14	36 %
schlecht (0,9 ≤ 1,2)	14	24 %	6	15 %
sehr schlecht (> 1,2)	3	5 %	1	3 %

\* 59 von 60 Patienten (Verumgruppen und Placebogruppe) hatten eigene Zähne und wurden beurteilt.

\*\* 39 von 40 Patienten (Verumgruppen) hatten eigene Zähne und wurden beurteilt.

Zur 2. Nachuntersuchung wies der mittlere Plaque-Indexwert eine Verbesserung um 16 % auf (von 0,75 auf 0,63) und bedeutet in den Bewertungskategorien ausgedrückt, bei 49 % der Patienten (19/39) eine Verbesserung um eine Kategorie, z. B. von mäßig zu gut (7/39), sowie eine Verschlechterung um eine Kategorie bei 13 % der Patienten (5/39). Neben der Verbesserung des Mittelwertes war auch eine Verringerung des Minimalwertes von 0,27 auf 0,10 und des Maximalwertes von 1,67 auf 1,24 der Studiengruppe zu beobachten.

### Prothesenhygiene

Von den Studienpatienten trugen 20 % (12/60) Prothesen, wovon 1 Patient Totalprothesen (OK u. UK), 1 Patient eine Totalprothese (OK) und 10 Patienten Teilprothesen hatten. Die Prothesenpflege wurde mit dem klinischen Prothesenhygiene-Score nach Blair et al. (1995) beurteilt, mit dem das Plaquevorkommen der mukosazugewandten Prothesenseiten bewertet wird. Der Mittelwert aller Bewertungen vor Therapiebeginn betrug 0,75 und entspricht einer Bewertung zwischen sehr gut (0) und gut (1). Die Scorewerte nach der Einteilung von 0 bis 4 ergaben bei 50 % (6/12) der Patienten eine sehr gute, bei 34 % (4/12) eine gute, bei 8 % (1/12) eine mäßige und bei 8 % (1/12) eine schlechte Prothesenhygiene. Zur 2. Nachuntersuchung war nur eine geringe Veränderung des mittleren Scorewertes von 0,75 auf 0,66 zu verzeichnen.

## 6.8 Ergebnisse der Nachuntersuchungen

Ziel der Nachuntersuchungen war es zu untersuchen, ob und inwieweit das Therapieergebnis aus klinischer Sicht und aus Patientensicht stabil geblieben ist. Im Nachuntersuchungszeitraum wurde nach Ende der Glukokortikoidtherapie die antimykotische Begleitmedikation noch für 2 Wochen weitergeführt. Eine weitere Behandlung fand im Nachuntersuchungszeitraum nicht statt.

Alle Patienten beider Verumgruppen konnten wie im Studienplan vorgesehen (3 und 6 Monate nach Therapieabschluss) nachuntersucht werden. Die Auswertung umfasst somit die Nachuntersuchungsergebnisse aller Verumpatienten (40/40). Die Patienten der Placebogruppe, die aus ethischen Gründen unmittelbar nach der Placebogabe mit einem Verum behandelt wurden, sind außerhalb der Studie nachuntersucht worden.

### 6.8.1 Ergebnisse der klinischen Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungsergebnisse wurden anhand der gleichen Bewertungskriterien wie für die Therapieresultate beurteilt.

#### Gesamtgröße aller klinischen Läsionen

##### 1. Nachuntersuchung (3 Monate nach Therapieende)

Das am Ende der Therapie erreichte Ergebnis (Größenrückgang MPA: -66 %, TCA: -36 %) blieb nach 3 Monaten nicht bzw. nicht vollständig bestehen. Nach der Therapie stieg der Größenscore bei TCA im Mittel leicht (von 11,6 auf 12,7), bei MPA stärker an (von 5,5 auf 8,2). Der Unterschied zwischen beiden Studiengruppen verringerte sich auf eine Punktwertdifferenz von 4,5 (Therapieende: 6,1) und ist nicht mehr signifikant ( $p = 0,080$ ).

Im Vergleich zum Therapiebeginn sind die Nachuntersuchungswerte eine Verbesserung, sowohl bei MPA (von 16,3 auf 8,2) als auch bei TCA (von 18,1 auf 12,7). Die Werte der 1. Nachuntersuchung liegen damit um -50 % (MPA) bzw. um -30 % (TCA) unter den jeweiligen Anfangswerten.

##### 2. Nachuntersuchung (6 Monate nach Therapieende)

Die Ergebnisse 6 Monate nach Therapieende zeigen einen leicht unterschiedlichen Verlauf der Läsionsgröße in beiden Studiengruppen. Zwischen 1. und 2. Nachuntersuchung nahm die Größe der Läsionen bei MPA weiter zu (von 8,2 auf 9,5), bei TCA hingegen leicht ab (von 12,7 auf 11,9). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen verringerte sich auf eine Punktwertdifferenz von 2,4 (Therapieende: 6,1; erste Nachuntersuchung: 4,5). Die MPA-Gruppe liegt damit in der Läsionsgröße weiter unter der TCA-Gruppe, ist bei sich annähernden Werten jedoch nicht signifikant besser ( $p = 0,726$ ).

Verglichen mit dem Therapiebeginn stellen die Werte der 2. Nachuntersuchung jedoch weiterhin eine signifikante Verbesserung in beiden Therapiegruppen dar, bei MPA von 16,3 auf 9,5 (-42 %) bzw. bei TCA von 18,1 auf 11,9 (-34 %).

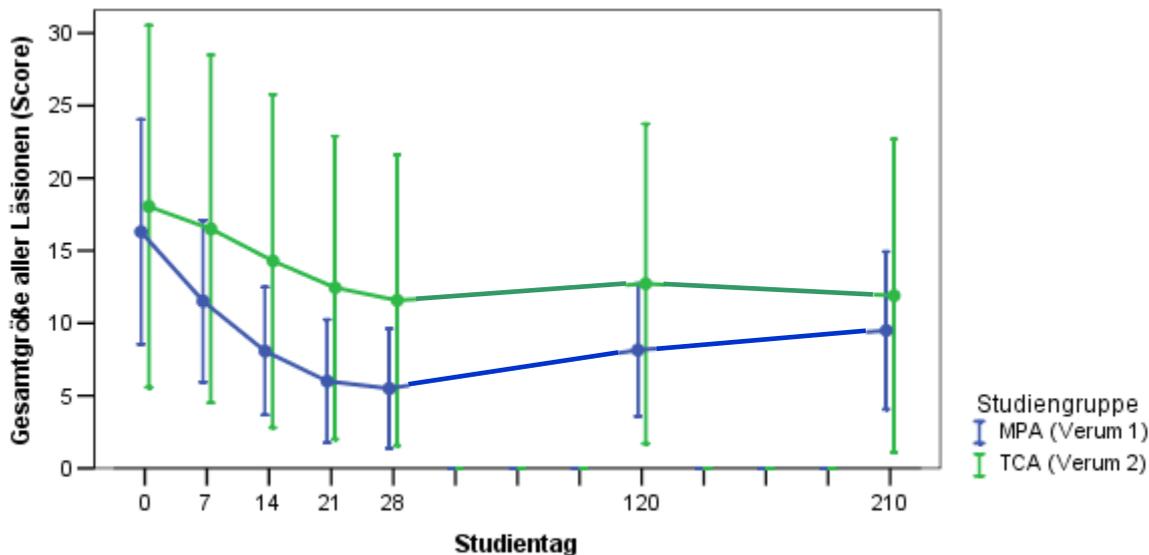


Abb. 27 Gesamtgröße aller Läsionen (gewichteter Größenscore) während der Therapie und im Nachuntersuchungszeitraum.

Zusammengefasst ist die Größe aller OLP-Läsionen 3 und 6 Monate nach Therapieende in beiden Studiengruppen unterschiedlich angestiegen, lag jedoch weiterhin signifikant unter dem Niveau bei Therapiebeginn. Der Anstieg der Läsionsgröße fiel in der MPA-Gruppe stärker als in der TCA-Gruppe aus und war bei MPA im gesamten Nachuntersuchungszeitraum zu beobachten, während bei TCA nur in der 1. Nachuntersuchungszeit eine Zunahme auftrat. Der Unterschied zwischen den Therapien verringerte sich mit zunehmender Nachuntersuchungszeit und ist 3 und 6 Monate nach Therapieende nicht mehr signifikant.

### Größenanteile der klinischen Formen (1. Nachuntersuchung)

Bei Betrachtung der nach klinischen Formen differenzierten Nachuntersuchungsergebnisse zeigt sich der unterschiedliche Anteil der einzelnen Formen am Anstieg der Läsionsgröße (Abb. 28, 29). Reticuläre und erythematöse Form waren diejenigen Formen, auf die der Größenanstieg in beiden Gruppen ganz überwiegend zurückzuführen ist, während sich die anderen Formen in ihrer Größe nur wenig bzw. nicht verändert hatten.

Die Plaueform wies nahezu keine Größenveränderung gegenüber dem Therapieende auf (MPA: -1 %, TCA:  $\pm 0$  %), ebenso die papuläre Form (MPA:  $\pm 0$  %, TCA: -1 %). Des Weiteren traten in beiden Gruppen Ulzerationen, wenn auch wenige, auf (MPA: 2 %, TCA: 2 %).

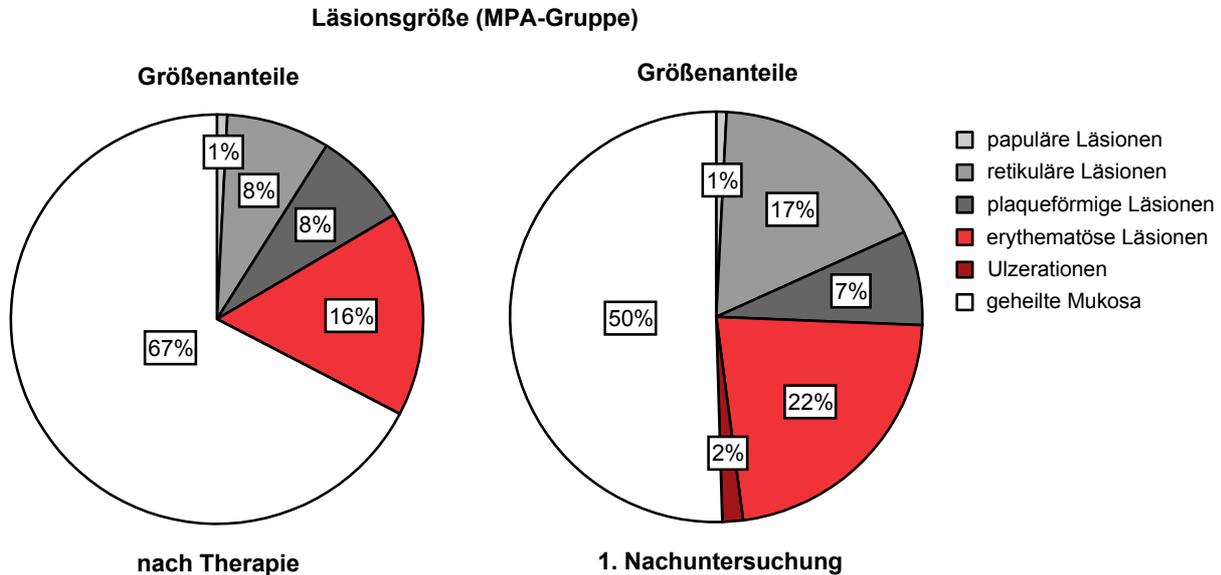


Abb. 28 Größenanteile der klinischen Formen an der Gesamtgröße (ungewichteter Größenscore). Vergleich: nach Therapie – 1. Nachuntersuchung (MPA-Gruppe).

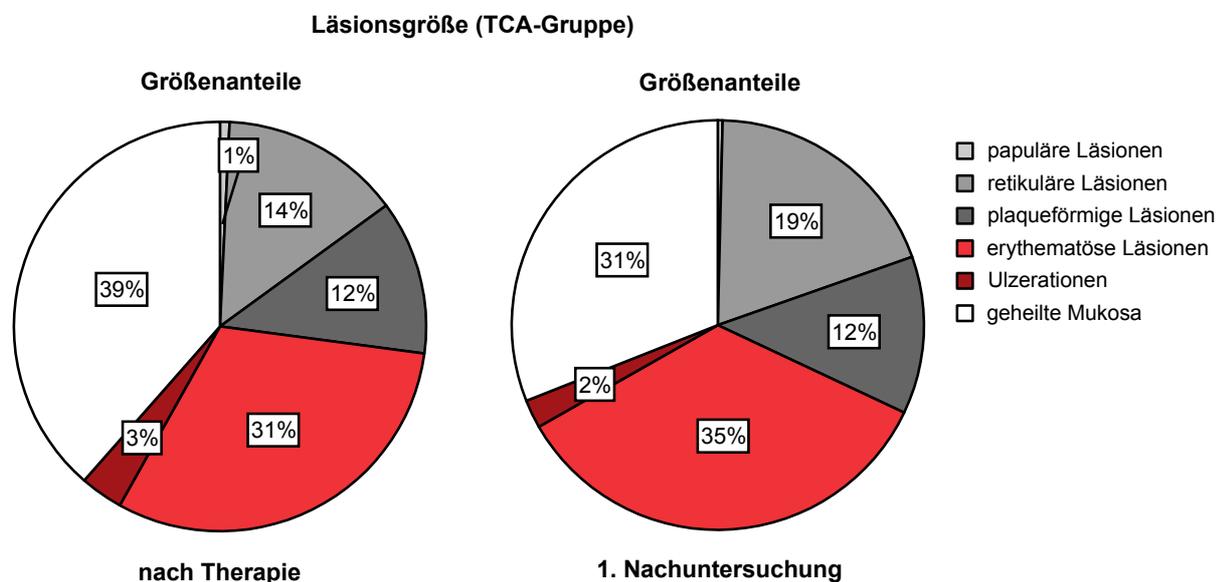


Abb. 29 Größenanteile der klinischen Formen an der Gesamtgröße (ungewichteter Größenscore). Vergleich: nach Therapie – 1. Nachuntersuchung (TCA-Gruppe).

### Größenanteile der klinischen Formen (2. Nachuntersuchung)

Die Zunahme der Läsionsgröße ist in der MPA-Gruppe, wie zur 1. Nachuntersuchung, auf die

retikuläre und erythematöse Form zurückzuführen, war jedoch im 2. Nachuntersuchungszeitraum geringer. Der geringere Anstieg der Läsionsgröße gegenüber dem Therapieende in der TCA-Gruppe entfiel hauptsächlich auf die retikuläre Form (+4 %). Die erythematöse Form hingegen wies im Vergleich zum Therapieende im Mittel keine Größenveränderung auf und unterscheidet sich damit beachtenswert von der Größenzunahme in der MPA-Gruppe (TCA:  $\pm 0$  % vs. MPA: +10 %). Der Anteil der papulären Form ist in beiden Gruppen am geringsten (MPA: 1 %, TCA: 1 %) und veränderte sich gegenüber dem Therapieende nicht (Abb. 30, 31).

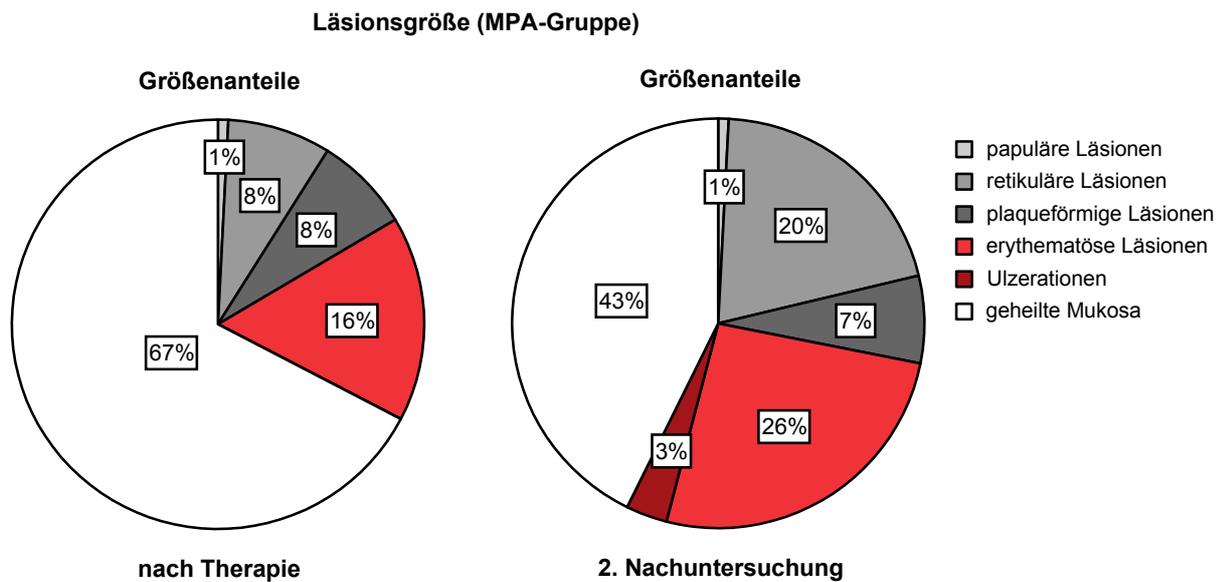


Abb. 30 Größenanteile der klinischen Formen an der Gesamtgröße (ungewichteter Größenscore). Vergleich: nach Therapie – 2. Nachuntersuchung (MPA-Gruppe).

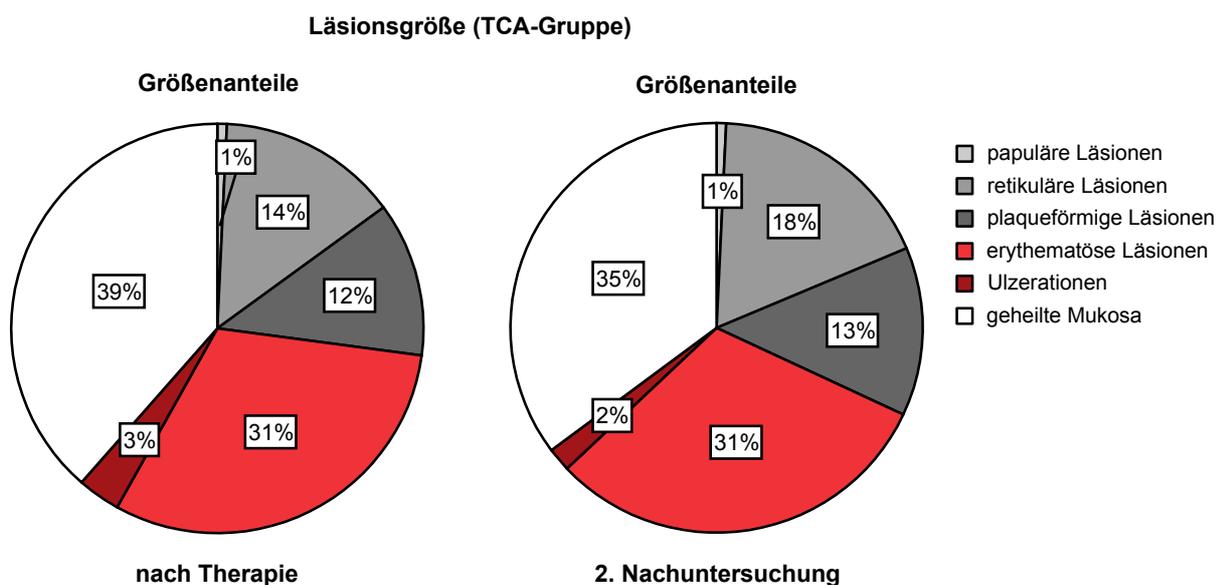


Abb. 31 Größenanteile der klinischen Formen an der Gesamtgröße (ungewichteter Größenscore). Vergleich: nach Therapie – 2. Nachuntersuchung (TCA-Gruppe).

## 6.8.2 Ergebnisse der Nachuntersuchungen (Patientenbewertung)

### Intensität der Beschwerden

Die Patienten beurteilten die Intensität ihrer Beschwerden 3 und 6 Monate nach dem Ende der Therapie anhand der visuellen Analogskala. Die gemessenen Skalenwerte sind als absolute Veränderungen gegenüber dem Anfangs- und Endwert der Therapie angegeben (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

#### 1. Nachuntersuchung (3 Monate nach Therapieende)

Von dem am Ende der Therapie erreichten geringen durchschnittlichen Beschwerdeniveau (MPA 0,3; TCA 1,6) stiegen die Beschwerden in beiden Gruppen an. Im Vergleich zum Therapieende verschlechterten sich die Skalenwerte der MPA-Gruppe im Mittel um  $1,1 \pm 1,8$  und der TCA-Gruppe um  $0,7 \pm 1,9$ . Verglichen mit der Beschwerdeintensität zum Therapiebeginn ist dies hingegen für die MPA-Gruppe ein um  $2,5 \pm 2,0$  und für die TCA-Gruppe ein um  $1,4 \pm 2,3$  besserer Wert. Die MPA-Gruppe liegt damit im Intensitätsniveau weiterhin unter dem der TCA-Gruppe, ist jedoch nicht signifikant besser (Abbildung 32).

#### 2. Nachuntersuchung (6 Monate nach Therapieende)

Die Intensität der Beschwerden nahm im Vergleich zum Therapieende in beiden Gruppen weiter zu und wies eine Skalenwertverschlechterung um  $1,8 \pm 2,7$  in der MPA-Gruppe und um  $0,9 \pm 1,8$  in der TCA-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen verringerte sich im Mittel auf den Skalenwert von 0,3 und ist nicht signifikant.

Verglichen mit dem Therapiebeginn lag die Beschwerdeintensität jedoch in beiden Gruppen signifikant unter dem Intensitätsniveau bei Behandlungsbeginn, in der MPA-Gruppe um  $1,7 \pm 1,9$  und in der TCA-Gruppe um  $1,2 \pm 2,1$  (Abbildung 32).

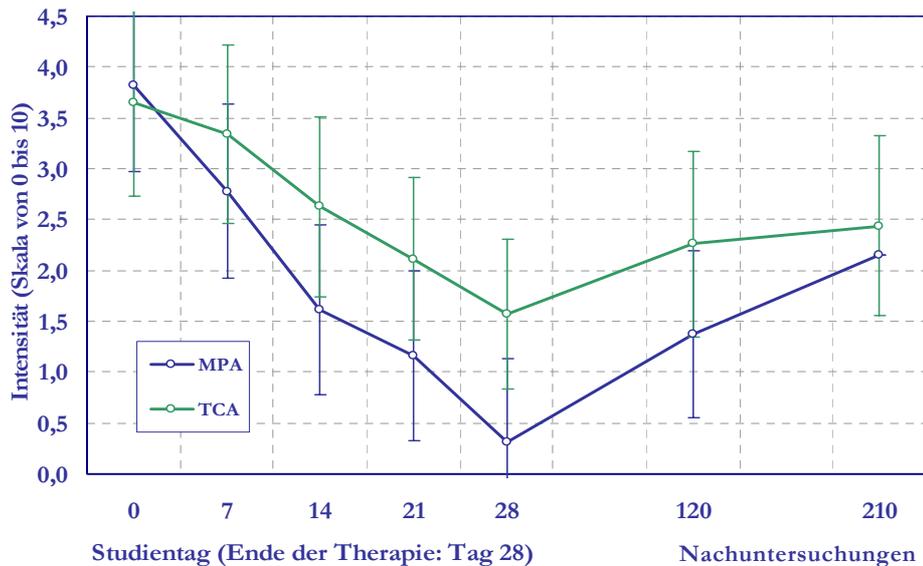


Abb. 32 Intensität der Beschwerden (VAS) während und nach Therapie.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse 3 und 6 Monate nach Therapieende, dass die Beschwerdeintensität in beiden Studiengruppen angestiegen war, jedoch weiterhin signifikant unter dem Intensitätsniveau bei Therapiebeginn lag. Der Unterschied zwischen den Therapien verringerte sich mit zunehmender Nachuntersuchungszeit und ist nicht signifikant.

### Beschwerdefreiheit zur 1. und 2. Nachuntersuchung

Die Anzahl der Patienten, die das strikte Bewertungskriterium »Beschwerdefreiheit« (VAS-Wert 0) zur 1. Nachuntersuchung erreichten, ist in Tabelle 21 angegeben.

Tab. 21 Beschwerdefreiheit (VAS-Wert 0) zur 1. Nachuntersuchung (3 Monate nach Therapieende)

Studiengruppe	Anzahl der Patienten (n) ohne Beschwerden	Angabe in Prozent	Signifikanz p-Wert
MPA-Gruppe	7 von 17 Patienten	41 %	} 0,259
TCA-Gruppe	3 von 17 Patienten	18 %	

Test: Chi-Quadrat-Test, Fishers exakter Test, zweiseitig (Beschwerdefreiheit vs. Beschwerden)

Im Vergleich zum Behandlungsende ist dies nur eine geringe Veränderung um jeweils 1 Patienten in jeder Gruppe (MPA -1 Patient, TCA +1 Patient). Der Unterschied zwischen beiden Studiengruppen ist nicht signifikant ( $p = 0,259$ ). Zur 2. Nachuntersuchung (6 Monate nach Therapieende) blieb die Anzahl der beschwerdefreien Patienten in beiden Gruppen unverändert bei 41 % (7/17) in der MPA-Gruppe und bei 18 % (3/17) in der TCA-Gruppe.

## 7 Ergebnisse (Mikrobiologischer Teil)

Im Verlauf der Studie wurden Mundspülproben zum kulturellen Hefepilznachweis zu den Zeitpunkten: vor Therapie, nach Therapie und letzte Nachuntersuchung genommen.

Eine zusätzliche Probenentnahme erfolgte beim Auftreten einer oralen Candidiasis. Insgesamt wurden 190 Mundspülproben mikrobiologisch untersucht.

### 7.1 Hefepilzkolonisation vor Therapie

Bei 52 % der Patienten (31/60) wurden vor Therapiebeginn Hefepilze nachgewiesen, bei 48 % (29/60) war der mikrobiologische Pilznachweis negativ.

Insgesamt wurden 8 verschiedene Spezies von Hefepilzen identifiziert, die sich aus 7 Candida-Spezies und 1 Non-Candida-Spezies zusammensetzten. *Candida albicans* war mit Abstand die häufigste Candida-Spezies, die mit 82 % aller *Candida* spp. (27/33) nachgewiesen wurde (79 % aller Hefepilze). *Candida albicans* wurde in 93 % (25/27) als einzelne Candida-Spezies (Monospezies) und in 7 % (2/27) in Kombination mit anderen Candida-Arten (Polyspezies) isoliert.

6 verschiedene Non-*albicans*-Spezies wurden vor Therapie gefunden (s. Tab. 22).

Tab. 22 Hefepilzkolonisation vor Therapiebeginn, mikrobiologischer Nachweis

Spezies	Anzahl	Anteil (%) <sup>1</sup>	Spezies-Kombinationen	Anzahl
Candida-Spezies			Candida-Spezies-Kombinationen	
<i>Candida albicans</i>	27	79 %		
<i>Candida krusei</i>	1	3 %	<i>Candida albicans</i> + <i>Candida krusei</i>	1
<i>Candida kefyr</i>	1	3 %	<i>Candida albicans</i> + <i>Candida kefyr</i>	1
<i>Candida tropicalis</i>	1	3 %		
<i>Candida glabrata</i>	1	3 %		
<i>Candida guilliermondii</i>	1	3 %		
<i>Candida inconspicua</i>	1	3 %		
Non-Candida-Spezies			Candida-/Non-Candida-Spezies-Kombinationen	
<i>Geotrichum candidum</i>	1	3 %	<i>Candida tropicalis</i> + <i>Geotrichum candidum</i>	1
<i>Aspergillus versicolor</i> <sup>2</sup>	(1)	0 %	<i>Candida albicans</i> + <i>Aspergillus versicolor</i> <sup>2</sup>	(1)

<sup>1</sup> Prozentualer Anteil an allen Hefepilz-Isolaten (n = 34).

<sup>2</sup> Eine Schimmelpilz-Spezies, in den Prozentangaben nicht mit gerechnet.

## 7.2 Hefepilzkolonisation im Studienverlauf (qualitative Bestimmung)

Die qualitative kulturelle Bestimmung der Hefepilze ergab folgendes Bild (Tab. 23 und 24):

Tab. 23 Hefepilzkolonisation im Studienverlauf (MPA-Gruppe)

Spezies	vor Therapie		Therapieende		Nachuntersuchung	
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
Candida-Spezies	11	100 %	10	100 %	10	77 %
Candida albicans	10	91 %	9	90 %	7	53 %
Candida kefyr	1	9 %	0	0 %	1	8 %
Candida lipolytica	0	0 %	1	10 %	1	8 %
Candida sphaerica	0	0 %	0	0 %	1	8 %
Non-Candida-Spezies	0	0 %	0	0 %	3	23 %
Aspergillus versicolor <sup>1</sup>	(1)	0 %	0	0 %	0	0 %
Aspergillus fumigatus <sup>1</sup>	0	0 %	(1)	0 %	0	0 %

<sup>1</sup> Schimmelpilz-Spezies, in den Prozentangaben nicht mit gerechnet.

Tab. 24 Hefepilzkolonisation im Studienverlauf (TCA-Gruppe)

Spezies	vor Therapie		Therapieende		Nachuntersuchung	
	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
Candida-Spezies	10	91 %	9	90 %	8	89 %
Candida albicans	8	73 %	7	70 %	6	67 %
Candida tropicalis	1	9 %	1	10 %	0	0 %
Candida krusei	1	9 %	0	0 %	1	11 %
Candida kefyr	0	0 %	0	0 %	1	11 %
Candida lipolytica	0	0 %	1	10 %	0	0 %
Non-Candida-Spezies	1	9 %	1	10 %	1	11 %

Candida-Spezies waren in beiden Therapiegruppen die vorherrschenden Hefepilzspezies, die mit 100 % (11/11) in der MPA-Gruppe und 91 % (10/11) in der TCA-Gruppe vor Therapie vorkamen. Candida albicans war dabei die mit Abstand häufigste Hefepilzspezies (MPA 10/11, TCA 8/11). Im Studienverlauf verringerte sich dieser Anteil von Candida albicans in der MPA-Gruppe etwas (von 10/11 auf 7/13), während Non-Candida-Spezies (von 0/11 auf 3/13) und Non-albicans-Spezies (von 1/11 auf 3/13) zunahmen.

### 7.3 Candida-Kolonisation im Studienverlauf (quantitative Bestimmung)

Die Ergebnisse der quantitativen kulturellen Candida-Bestimmung im Studienverlauf sind zu den 3 Zeitpunkten vor Therapie, nach Therapie und 2. Nachuntersuchung dargestellt (Tab. 25).

Die Befunde sind studiengruppenweise aufgeführt und unterteilt, ob mit bzw. ohne Antimykotikum-Zusatzmedikation behandelt wurde.

Tab. 25 Candida-Kolonisation im Studienverlauf (KBE/ml)

Studiengruppe	vor Therapie	Therapieende	Nachuntersuchung
MPA ohne Antimykotikum	13 ± 5	305 ± 618	70 ± 14
MPA mit Antimykotikum	58 ± 47	173 ± 152	117 ± 149
TCA ohne Antimykotikum	18 ± 12	127 ± 111	308 ± 470
TCA mit Antimykotikum	172 ± 20	396 ± 838	377 ± 461

Angegeben ist der Mittelwert ± Standardabweichung.

Die nach Glukokortikoidtherapie angestiegenen Werte sind bei beiden Medikamenten zu finden und traten sowohl mit als auch ohne antimykotischer Zusatzmedikation auf. In beiden Therapiegruppen war der Anstieg der koloniebildenden Einheiten mit Antimykotikum jedoch geringer ausgeprägt. In der TCA-Gruppe erhöhten sich die Werte zur Nachuntersuchung noch bzw. blieben erhöht.

### 7.4 Orale Candidiasis

Eine orale Candidiasis war definiert durch das Vorhandensein von klinischen Candidiasiszeichen, gleichzeitig lag ein positiver mikrobiologischer Candidanachweis vor. Die klinische Form der Candidiasis wurde nach der Klassifikation von Axéll et al. (1997) eingeteilt.

#### Orale Candidiasis vor Therapie

Bei 2 Patienten wurde bei den Voruntersuchungen eine orale Candidiasis festgestellt, die unbehandelt eine Kontraindikation für die Glukokortikoidtherapie darstellt und ein Ausschlusskriterium für die Studie war. Diese Patienten wurden lokal antimykotisch (Nystatin) behandelt und nach klinischer und mikrobiologischer Therapiekontrolle in die Studie aufgenommen. Während der Studientherapie trat bei diesen Patienten, die in der MPA-Gruppe und der Placebo-Gruppe teilnahmen, keine Candidiasis auf.

### Orale Candidiasis während der Therapie

Eine orale Candidiasis trat während der Therapie insgesamt 10 x auf (MPA 8 x, TCA 2 x). Die klinische Form war in allen Fällen eine pseudomembranöse Candidiasis. Nach Behandlung etwa der Hälfte aller Studienpatienten (n = 29) war eine hohe Candidiasisrate zu finden, bei 6 von 10 Patienten (60 %) der MPA-Gruppe und bei 1 von 9 Patienten (11 %) der TCA-Gruppe (Placebo: 0 von 10 Patienten). Wegen des Auftretens dieser Nebenwirkung bzw. wegen deren Häufigkeit wurde der Therapieplan geändert und eine antimykotische Zusatzmedikation (Nystatin 100 000 IE/g) gegeben. Als Nystatin-Präparat wurde ein Gel (Biofanal® Suspensionsgel) 4 x täglich angewandt. Mit der zusätzlichen antimykotischen Medikation (n = 31) verringerte sich die Candidiasisrate in der MPA-Gruppe auf 20 % (2/10) und lag in der TCA-Gruppe bei 9 % (1/11). Der Zeitpunkt des Auftretens lag in der MPA-Gruppe ohne Antimykotikum im Mittel am Ende der 2. Therapiewoche und mit Antimykotikum im Mittel am Ende der 3. Therapiewoche. Der kulturelle Nachweis zeigte, dass in allen Candidiasis-Fällen (10/10) *Candida albicans* als Erreger bestimmt wurde. Die Ergebnisse der quantitativen kulturellen Bestimmung, angegeben in koloniebildenden Einheiten (KBE/ml), sind zum Zeitpunkt der Candidiasis sowie zuvor und danach gezeigt (Tab. 26).

Tab. 26 Patienten mit Candidiasis (n = 10) während der Therapie (KBE/ml)

Studiengruppe	vor Therapie	Candidiasis-Zeitpunkt	Therapieende
MPA ohne Antimykotikum	5 ± 8	763 ± 731	338 ± 670
MPA mit Antimykotikum	75 ± 35	1345 ± 1888	5 ± 7
TCA ohne Antimykotikum	20	2650	230
TCA mit Antimykotikum	700	3300	2100

In der MPA-Gruppe ist der Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. In der TCA-Gruppe, die nur jeweils aus einem Patienten besteht, ist die Standardabweichung nicht definiert.

Zusammengefasst war die orale Candidiasis eine häufige Nebenwirkung der MPA-Glukokortikoidtherapie, die ohne antimykotische Zusatzmedikation zu 60 % (6/10) auftrat. Mit antimykotischer Nystatin-Zusatzmedikation kam eine Candidiasis in der MPA-Gruppe seltener und im Therapiezeitraum später vor, diese konnte das Auftreten jedoch in 20 % (2/10) nicht verhindern.

In der TCA-Gruppe kam eine Candidiasis insgesamt bei 10 % der Patienten (2/20) vor, jeweils einmal ohne und einmal mit Nystatin-Begleitmedikation.

## 8 Ergebnisse (Immunhistologischer Teil)

### 8.1 Epithel

#### 8.1.1 Calprotectin-Epithelexpression

Alle Biopsien des unbehandelten OLP (22/22) zeigten eine kontinuierliche, bandförmige Calprotectin-positive Färbung des Epithels mit vollständiger Anfärbung aller Epithelschichten. Das Färbungsmuster vor Therapie war bei 20 von 22 Biopsien gleichmäßig intensiv oder nahm an Intensität zur Basalmembran zu (s. Abb. 33). Die basale und suprabasale Epithelschicht war bei 20 von 22 Biopsien (91 %) vollständig und stark positiv gefärbt, bei 2 Biopsien vollständig und schwach positiv.

Nach Therapie war in der Mehrzahl der Fälle (17/22) eine unvollständige oder schwach positive Färbung der basalen/suprabasalen Epithelschicht zu finden, bei ansonsten konstant Calprotectin-positiver Färbung der weiteren (oberen) Epithelschichten (s. Abb. 34). Das vollständige und stark positive Färbungsmuster war nur noch bei 23 % der Biopsien (5/22) vorhanden. Der Rückgang der basalen und suprabasalen Calprotectin-Färbung war in beiden Therapiegruppen signifikant (Tab. 27). Zwischen den Glukokortikoiden ist kein signifikanter Unterschied aufgetreten.

Tab. 27 Epithelfärbung (Calprotectin) der basalen und suprabasalen Epithelschicht vor und nach Therapie

Epithelfärbung	vor Therapie (n = 22)	nach Therapie (n = 22)	Signifikanz <sup>1</sup> p-Wert
MPA-Gruppe (Verum 1)			
stark positiv	91 % (n = 10)	18 % (n = 2)	} 0,008
schwach positiv/unvollständig	9 % (n = 1)	82 % (n = 9)	
TCA-Gruppe (Verum 2)			
stark positiv	91 % (n = 10)	27 % (n = 3)	} 0,016
schwach positiv/unvollständig	9 % (n = 1)	73 % (n = 8)	

<sup>1</sup> Vergleich vor Therapie – nach Therapie, McNemar-Test.

Die Kategorien »schwach positive Färbung« und »unvollständige Färbung« wurden in der Auswertung zusammengefasst, dabei war die Ausprägung »unvollständige Färbung« nur nach Therapie vorhanden (MPA: 2 x, TCA: 1 x). Die Kategorie »keine Anfärbung« kam nicht vor.

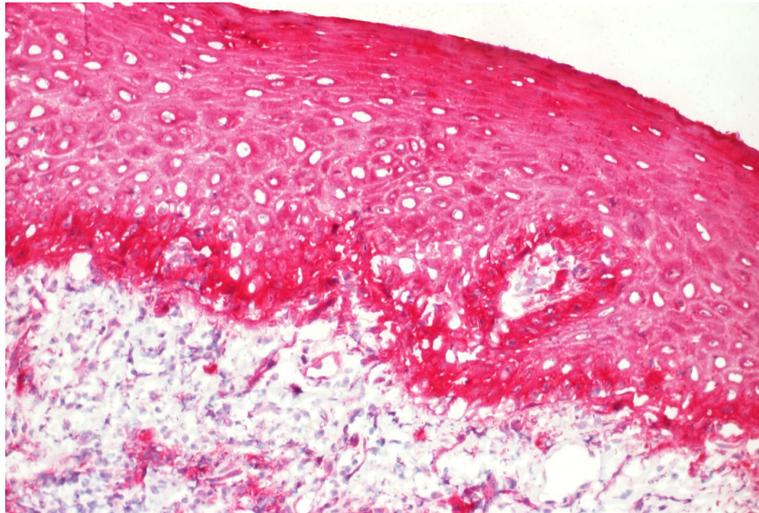


Abb. 33 Biopsie vor Therapie. Epitheliales Färbungsmuster (Calprotectin) mit intensiver Färbung aller Epithelschichten. Basale und suprabasale Schicht mit stärkerer Anfärbung (Chromogen: Fast Red, 20fache Vergrößerung).

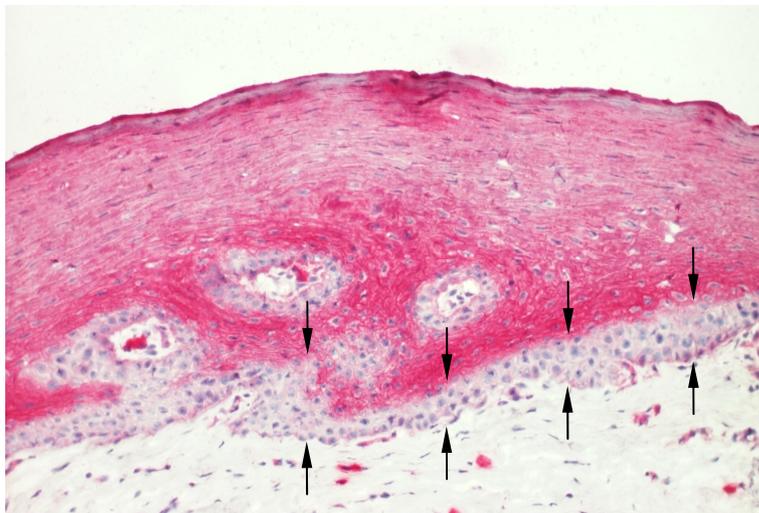


Abb. 34 Biopsie nach Therapie. Unvollständige Calprotectin-positive Färbung des Epithels. Keine Anfärbung der basalen und suprabasalen Schicht (Pfeile). Chromogen: Fast Red, 20fache Vergrößerung.

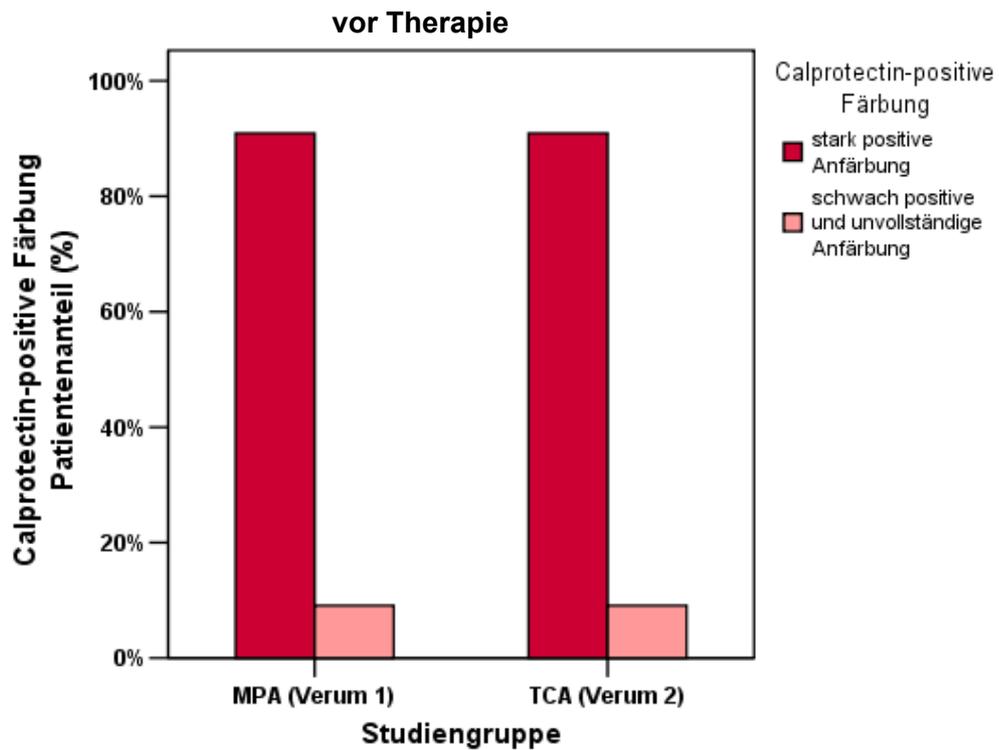


Abb. 35 Calprotectin-positive Färbung der basalen und suprabasalen Epithelschicht vor Therapie.

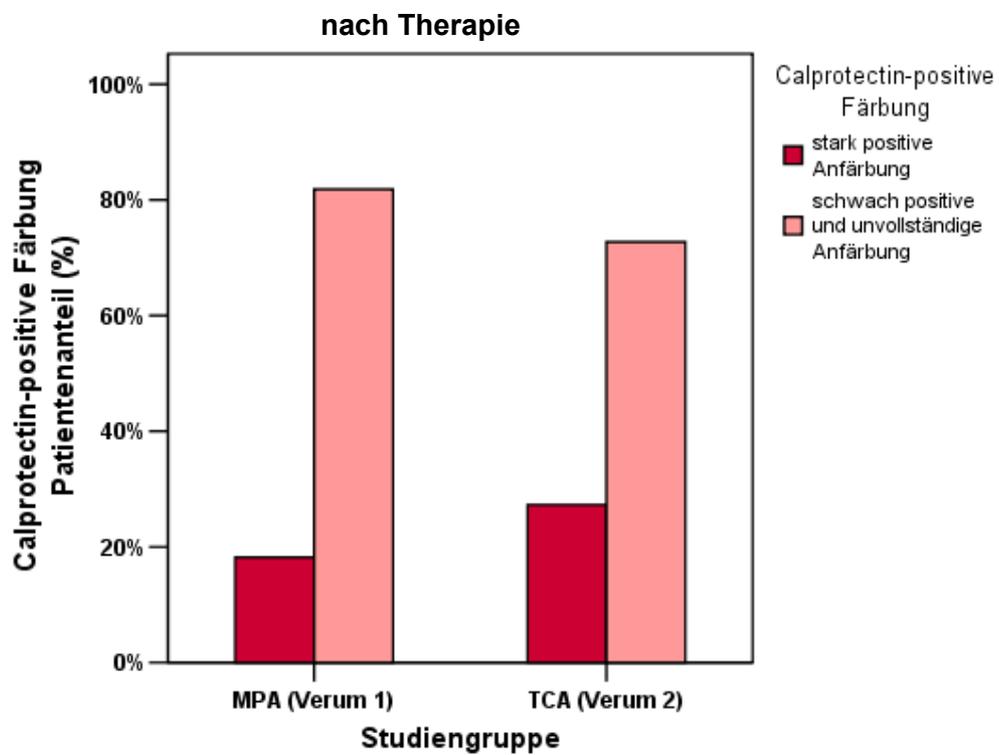


Abb. 36 Calprotectin-positive Färbung der basalen und suprabasalen Epithelschicht nach Therapie.

### 8.1.2 25F9-Epithelexpression

Die Biopsien des unbehandelten OLP zeigten in der Mehrzahl der Fälle (19/21) keine 25F9-Expression des Epithels. Bei den Biopsien, die eine 25F9-Epithelfärbung aufwiesen (2/21), war diese auf die basalen Keratinozyten begrenzt und nur schwach ausgeprägt.

Nach Therapie nahm die Anzahl der Patienten mit positiver Epithelfärbung von 2/21 (10 %) auf 9/21 (43 %) zu. Dieser Anstieg der 25F9-Färbung war überwiegend in der MPA-Gruppe zu finden und ist signifikant ( $p = 0,031$ ), in der TCA-Gruppe indes nicht ( $p = 1,000$ ). Das epitheliale Färbungsmuster (basale Keratinozyten) und die Intensität blieben dabei gleich (s. Abb. 37).

Tab. 28 25F9-Epithelfärbung der basalen Epithelschicht vor und nach Therapie

Epithelfärbung	vor Therapie (n = 21)	nach Therapie (n = 21)	Signifikanz <sup>1</sup> p-Wert
MPA-Gruppe (Verum 1)			
keine Färbung	100 % (n = 11)	45 % (n = 5)	} 0,031
25F9-Färbung	0 % (n = 0)	55 % (n = 6)	
TCA-Gruppe (Verum 2)			
keine Färbung	80 % (n = 8)	70 % (n = 7)	} 1,000
25F9-Färbung	20 % (n = 2)	30 % (n = 3)	

<sup>1</sup> Vergleich vor Therapie – nach Therapie, McNemar-Test.

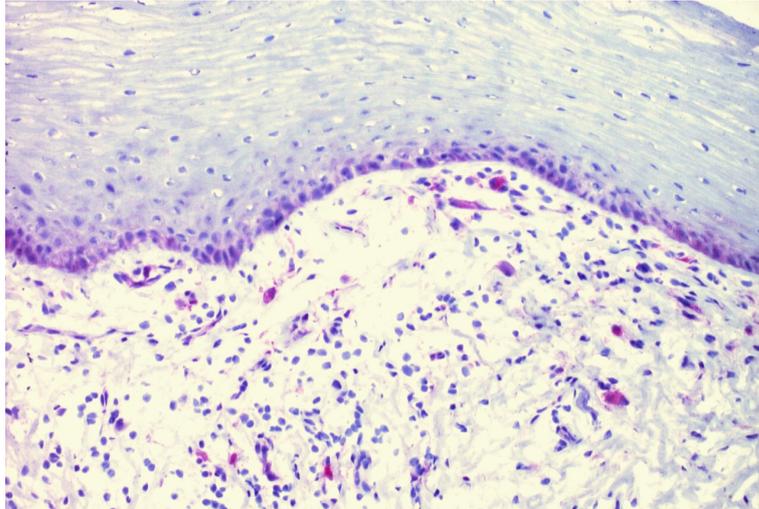


Abb. 37 Biopsie nach Therapie. 25F9-positive Färbung der basalen Keratinozyten (violett) und vereinzelt positive Infiltratzellen bei 20facher Vergrößerung.

Zusammengefasst zeigte sich, dass die 25F9-Expression des Epithels auf die basalen Keratinozyten begrenzt war und nach MPA-Therapie eine signifikante Zunahme der 25F9-Expression auftrat. Die TCA-Behandlung führte hingegen zu keiner signifikanten Veränderung der 25F9-Epithelfärbung.

### 8.1.3 CD163-Epithelexpression

In keiner Biopsie war eine epitheliale Expression des CD163-Antigens nachweisbar.

## 8.2 Makrophagen

Die unterschiedlichen Makrophagenpopulationen des subepithelialen Infiltrats und die Infiltratzellen wurden vor und nach Therapie quantitativ (Zellzahl) erfasst.

### 8.2.1 Calprotectin-positive Makrophagen

Alle Biopsien des unbehandelten und behandelten OLP (44/44) wiesen eine Calprotectin-Expression der Makrophagen auf. Calprotectin-positive Makrophagen waren vor Therapie in einer Anzahl von  $9 \pm 14$  (MPA-Gruppe) und  $11 \pm 15$  Zellen je Zählfeld (TCA-Gruppe) zu finden (Tab. 29).

Sie bildeten damit eine zahlenmäßig kleinere, annähernd halb so große Makrophagenpopulation wie die CD163-Makrophagen (s. S. 96).

Nach Therapie war die Anzahl der Calprotectin-positiven Zellen verringert. Der Rückgang war in beiden Studiengruppen zu beobachten und ist in der MPA-Gruppe signifikant ( $p = 0,003$ ), in der TCA-Gruppe indes nicht signifikant ( $p = 0,148$ ). Betrachtet man beide Glukokortikoide zusammen, also nicht nach Therapiegruppen unterschieden, ist der Rückgang hoch signifikant ( $p = 0,001$ ). Der prozentuale Anteil der Calprotectin-positiven Makrophagen an den Infiltratzellen veränderte sich hingegen durch die Therapie wenig (MPA: von 7 % auf 8 %, TCA: von 8 % auf 7 %).

Tab. 29 Calprotectin-positive Makrophagen, Mittelwert  $\pm$  SD (Anzahl pro Zählfeld)

Studiengruppe	Calprotectin-positive Zellen vor Therapie	Calprotectin-positive Zellen nach Therapie	Signifikanz <sup>1</sup> p-Wert
MPA (Verum 1)	$9 \pm 14$	$3 \pm 5$	0,003
TCA (Verum 2)	$11 \pm 15$	$4 \pm 9$	0,148

Tab. 30 Alle Infiltratzellen (Gesamtzahl) des Zählfeldes, Mittelwert  $\pm$  SD (Anzahl pro Zählfeld)

Studiengruppe	alle Infiltratzellen vor Therapie	alle Infiltratzellen nach Therapie	Signifikanz <sup>1</sup> p-Wert
MPA (Verum 1)	$210 \pm 81$	$68 \pm 85$	0,002
TCA (Verum 2)	$179 \pm 96$	$50 \pm 45$	0,002

<sup>1</sup> Vergleich vor Therapie – nach Therapie, Wilcoxon-Test.

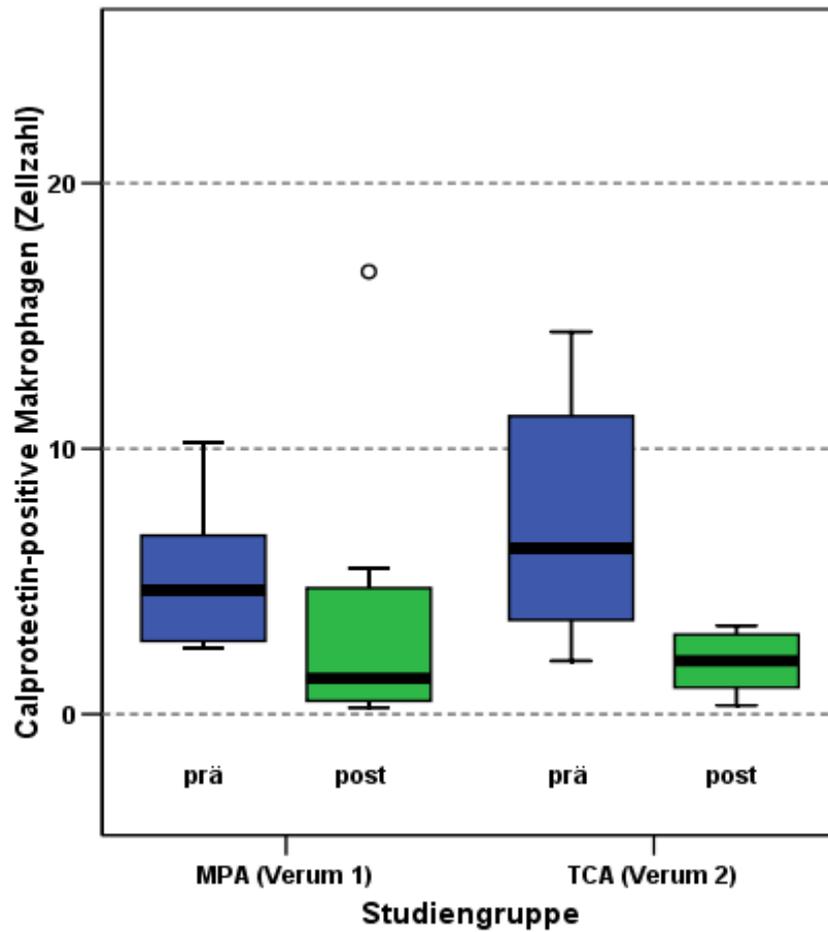


Abb. 38 Calprotectin-positive Makrophagen (Zellzahl pro Zählfeld) vor und nach Therapie (Median, 25 %- und 75 %-Quantil).

Zusammengefasst ist die Zellzahl der Calprotectin-positiven Makrophagen nach Glukokortikoid-Therapie signifikant gesunken, dabei ist der prozentuale Anteil nahezu konstant geblieben (7 % – 8 %).

### 8.2.2 CD163-positive Makrophagen

Alle Biopsien des unbehandelten (22/22) wie des glukokortikoid-behandelten OLP (22/22) zeigten eine CD163-positive Makrophagenfärbung mit einer membranösen und zytoplasmatischen Färbung der Zellen (Abb. 39, 40). Des Weiteren war eine über die Zellgrenzen der Makrophagen hinausgehende, extrazelluläre Färbung zu beobachten. CD163-Makrophagen bildeten die größte Makrophagenpopulation, sowohl vor Therapie als auch nach Therapie.

Die Anzahl der CD163-positiven Makrophagen verringerte sich nach der Therapie in beiden Studiengruppen signifikant (Tab. 31). Die Zellzahl aller Infiltratzellen sank ebenfalls durch die Behandlung signifikant (Tab. 32). Der prozentuale Anteil der CD163-Makrophagen an den Infiltratzellen hingegen erhöhte sich im Mittel von 7 % auf 22 % (MPA) bzw. von 17 % auf 23 % (TCA) nach der Behandlung (Abb. 41). Dies ist in der MPA-Gruppe eine Erhöhung um das 3fache und in der TCA-Gruppe um das 1,4fache. Werden beide Glukokortikoide zusammen betrachtet, entspricht dies einem durchschnittlichen Anstieg von 12 % auf 22 %.

Tab. 31 CD163-positive Makrophagen, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Anzahl pro Zählfeld)

Studiengruppe	CD163-Zellen vor Therapie	CD163-Zellen nach Therapie	Signifikanz <sup>1</sup> p-Wert
MPA (Verum 1)	14 $\pm$ 8	9 $\pm$ 8	0,008
TCA (Verum 2)	23 $\pm$ 20	10 $\pm$ 8	0,015

Tab. 32 Alle Infiltratzellen (Gesamtzahl), die sich zusammen mit den CD163-Makrophagen im Zählfeld befanden, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Anzahl pro Zählfeld)

Studiengruppe	alle Infiltratzellen vor Therapie	alle Infiltratzellen nach Therapie	Signifikanz <sup>1</sup> p-Wert
MPA (Verum 1)	220 $\pm$ 70	44 $\pm$ 41	0,002
TCA (Verum 2)	178 $\pm$ 82	56 $\pm$ 51	0,001

<sup>1</sup> Vergleich vor Therapie – nach Therapie, Wilcoxon-Test.

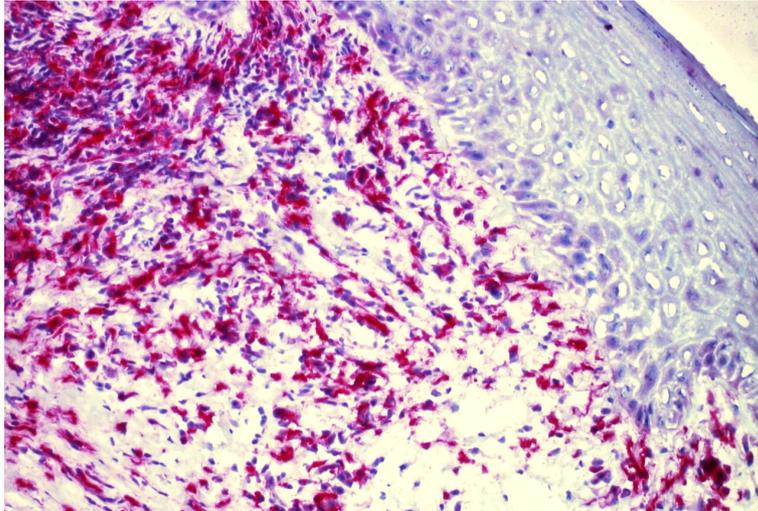


Abb. 39 Biopsie vor Therapie. Große Anzahl von CD163-positiven Zellen (rot) und Zellen des inflammatorischen Infiltrats, während das Epithel keine CD163-Expression zeigt (Chromogen: Fast Red, 20fache Vergrößerung).

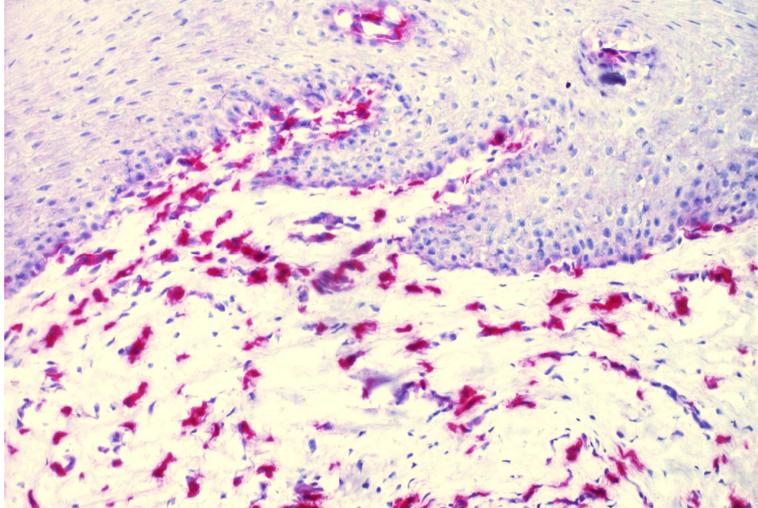


Abb. 40 Biopsie nach Therapie. Verringerte Anzahl der CD163-positiven Makrophagen und der Infiltratzellen im Vergleich zur Gewebeprobe vor Therapie (Chromogen: Fast Red, 20fache Vergrößerung).

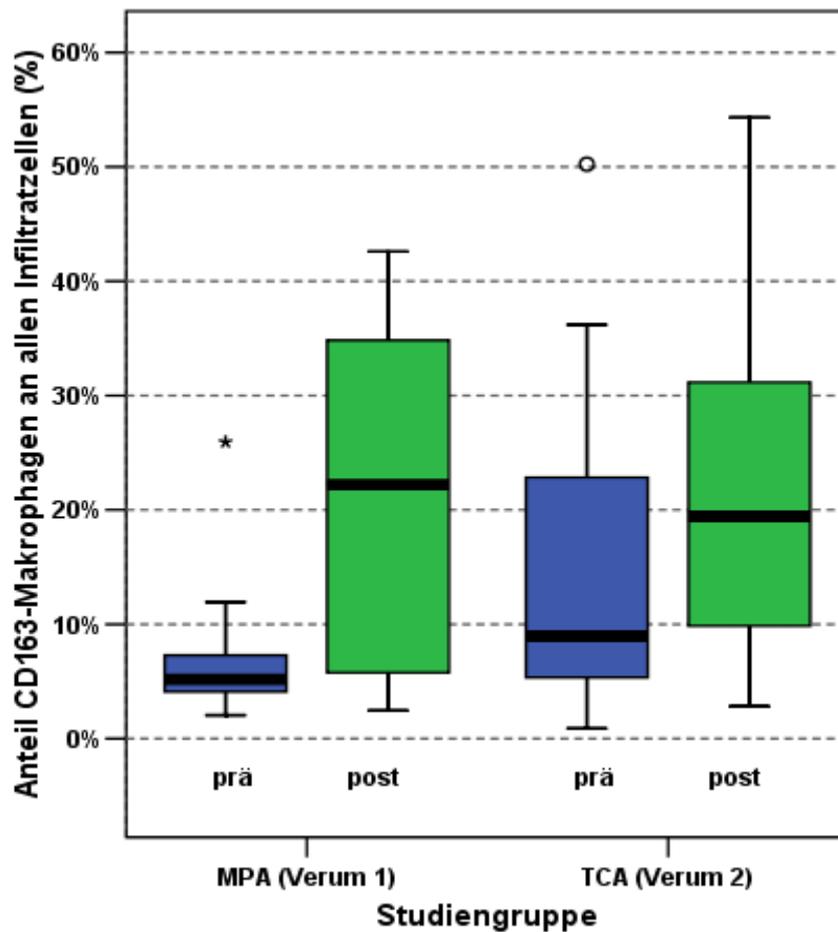


Abb. 41 Prozentualer Anteil der CD163-Makrophagen an allen Infiltratzellen vor und nach Therapie (Median, 25 %- und 75 %-Quantil).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die CD163-Makrophagen nach der Therapie in absoluten Zellzahlen verringert waren, der prozentuale Anteil dieser Makrophagenpopulation sich hingegen erhöht hatte. Nach Glukokortikoid-Therapie waren ca.  $\frac{1}{4}$  aller Infiltratzellen anti-inflammatorische CD163-Makrophagen.

### 8.2.3 25F9-positive Makrophagen

In allen Biopsien des unbehandelten und des behandelten OLP waren 25F9-positive Makrophagen nachweisbar. Die 25F9-positiven Makrophagen stellten die zahlenmäßig kleinste Makrophagenpopulation, sowohl vor als auch nach Therapie, dar. Die Makrophagenzahl und die Gesamtzahl aller Infiltratzellen verringerte sich nach Therapie in beiden Studiengruppen signifikant (Tab. 33, 34).

Tab. 33 25F9-positive Makrophagen, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Anzahl pro Zählfeld)

Studiengruppe	25F9-positive Zellen vor Therapie	25F9-positive Zellen nach Therapie	Signifikanz <sup>1</sup> p-Wert
MPA (Verum 1)	5 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	0,004
TCA (Verum 2)	6 $\pm$ 9	2 $\pm$ 2	0,005

Tab. 34 Alle Infiltratzellen (Gesamtzahl) des Zählfeldes, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Anzahl pro Zählfeld)

Studiengruppe	alle Infiltratzellen vor Therapie	alle Infiltratzellen nach Therapie	Signifikanz <sup>1</sup> p-Wert
MPA (Verum 1)	233 $\pm$ 71	60 $\pm$ 91	0,001
TCA (Verum 2)	159 $\pm$ 104	55 $\pm$ 53	0,001

<sup>1</sup> Vergleich vor Therapie – nach Therapie, Wilcoxon-Test.

Der prozentuale Anteil 25F9-positiver Makrophagen an den Infiltratzellen entwickelte sich unterschiedlich zwischen beiden Glukokortikoiden. Bei der MPA-Therapie erhöhte sich der Prozentsatz positiver Zellen von 2 % auf 7 %, während er bei TCA kaum verändert war (von 6 % auf 5 %). In der MPA-Gruppe ist dies ein signifikanter Anstieg um das 3,5fache durch die Therapie (Abb. 42).

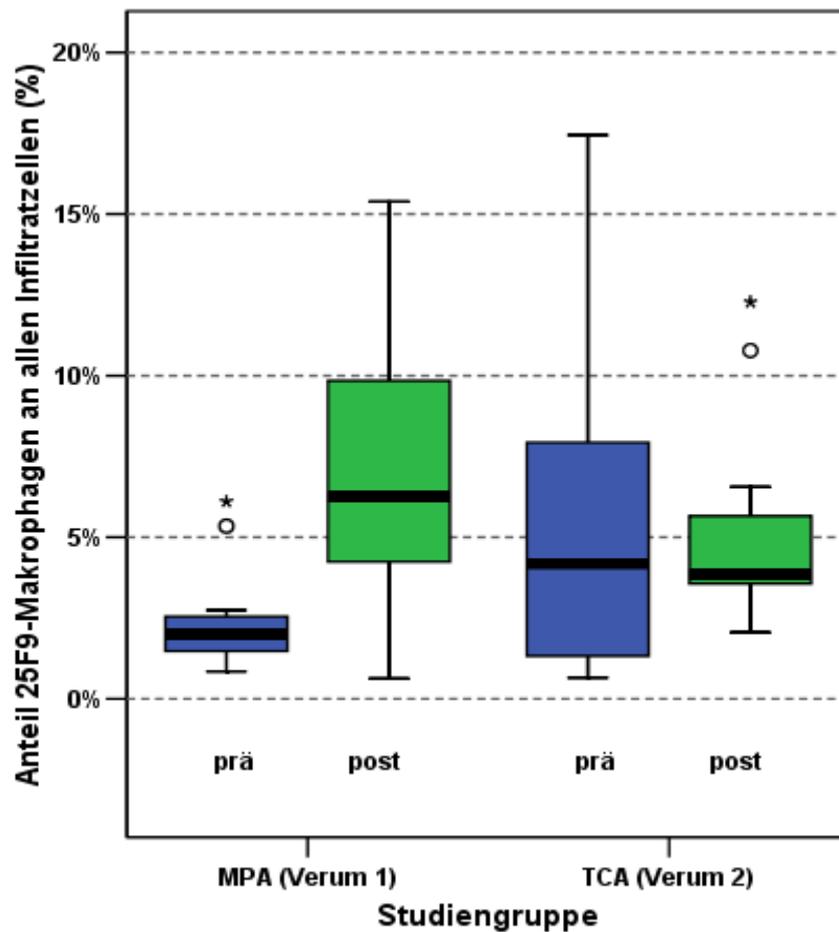


Abb. 42 Prozentualer Anteil der 25F9-Makrophagen an allen Infiltratzellen vor und nach Therapie (Median, 25 %- und 75 %-Quantil).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch die MPA-Therapie der prozentuale Anteil der 25F9-Makrophagenpopulation signifikant um das 3,5fache angestiegen war, während er bei TCA nahezu unverändert blieb.

## 9 Diskussion

### 9.1 Diskussion der Methodik

#### 9.1.1 Patienten und Studiendesign

Das auffallendste Ergebnis bei der Auswahl der Studienpatienten war zunächst der große Anteil von Patienten, die die festgelegten Aufnahmekriterien der Studie nicht erfüllten. Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien sollten nur Patienten mit oralem Lichen planus (idiopathischer OLP) in die Studie einbezogen und orale lichenoidale Läsionen (OLL) ausgeschlossen werden. Von den zunächst für die Studie infrage kommenden und untersuchten 208 Patienten konnten 148 Patienten (71 %) nicht in die Studie aufgenommen werden. Den Hauptanteil unter den Patienten mit Ausschlusskriterien oder Kontraindikationen nahmen mit 74 % (99/133) mögliche medikamenten-assoziierte orale lichenoidale Läsionen ein, wobei die Einnahme von Betarezeptorenblockern (57/133) und ACE-Hemmern (28/133) den größten Anteil darstellte. Unter den Betarezeptorenblockern wiederum war der Wirkstoff Metoprolol (41 x) der mit Abstand häufigste.

Die zweitgrößte Gruppe unter den Ausschlusskriterien bildeten mit 20 % (26/133) amalgam-assoziierte orale lichenoidale Läsionen, die entsprechend der topographischen Beziehung (Typ 1 u. 2) nach den Kriterien von Bolewska et al. (1990) und Östman et al. (1996) definiert wurden (S. 16).

Der hohe Anteil von Patienten, die Ausschlusskriterien aufwiesen, bedeutet jedoch nicht, dass die definierten Ein- und Ausschlusskriterien zu eng gefasst wurden, denn dadurch sollten explizit mögliche orale lichenoidale Läsionen (OLL) nicht mit in die Studie einbezogen werden. Die Gründe dafür liegen in anderen Therapieansätzen für die oralen lichenoiden Läsionen (z. B. medikamenten-assoziierte OLL: Absetzen, Wechsel, Dosisveränderung der Medikation; amalgam-assoziierte OLL: Austausch der Füllungen). Andererseits bedeutete diese Auswahl auch, dass sich dadurch der Zeitraum der Patientenrekrutierung erheblich, auf 30 Monate verlängerte.

Als Studiendesign wurde die prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Untersuchung im Parallelgruppenvergleich angewandt. Die Maskierung der Therapien (Verblindung) wurde durch im Aussehen identische Mundspüllösungen (farblos) in gleich aussehenden Flaschen und Umverpackungen vorgenommen. Weder der Untersucher noch der Patient hatten Kenntnis, welche Therapie der Patient erhält. Die Patienten der Placebogruppe, die aus ethischen Gründen laut Studienplan unmittelbar nach der Placebogabe ein Verum erhielten, sind dann außerhalb der Studie behandelt und nachuntersucht worden. Die Verumgruppen (Verum 1 vs. Verum 2) blieben hingegen weiterhin maskiert und wurden von Arzt und Patient im Nachuntersuchungszeitraum ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beurteilt.

### 9.1.2 Klinische Bewertungsmethoden

Zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse der vorliegenden Arbeit wurde ein neuer klinischer Index genutzt, der für diese Studie entwickelt und erstmals angewandt wurde. Der Index besteht aus zwei unabhängigen Teilen zur Erfassung von objektiven klinischen und subjektiven Symptomen des oralen Lichen planus. Aus Arzt- und aus Patientensicht wird der Schweregrad getrennt voneinander bewertet. Als Hauptbewertungskriterium der Therapie wurde die Veränderung der Läsionsgröße des OLP gewählt. Das Merkmal »Läsionsgröße« ist das am meisten angewandte klinische Kriterium der neueren OLP-Therapiestudien zur Bewertung des Therapieergebnisses (Harpenau et al. 1995, Thongprasom et al. 2003, Aguirre et al. 2004, Swift et al. 2005, Yoke et al. 2006, Thongprasom et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit wurde das Merkmal mit dem Basisindex als »Gesamtgröße aller OLP-Läsionen« erhoben, ausgedrückt als Indexwert (Größenscore).

Zusätzlich wurden zwei weitere, nicht als Basismerkmale definierte, klinische Charakteristika bestimmt (Erythemintensität und weißliche Intensität der OLP-Läsionen). Die Beurteilung dieser Läsionscharakteristika wurde als nützliches zusätzliches Kriterium der Therapiebewertung angesehen und in der Studie mit dem Ergänzungsindex beurteilt.

In einem vor kurzem von Chainani-Wu et al. (2007) vorgestellten Index, dem modifizierten oralen Mukositisindex (MOMI), fand die Erythemintensität ebenfalls Aufnahme als Bewertungskriterium des OLP. In der gewählten Einteilung der Intensitätsstufen und der Deskription, bei Chainani-Wu et al. 2007 (0 = normal, 1 = mittleres Erythem, 2 = starkes Erythem), bei Bethke et Reichart 2005 (0 = kein Erythem, 1 = blassrot, 2 = rot, 3 = hochrot), gibt es jedoch kleinere Unterschiede. Dies trifft ebenfalls auf den Index der Ulzerationen zu, der bei Chainani-Wu et al. (2007) eine etwas andere Größeneinteilung (0 = keine Ulzerationen, 1 = zwischen 0 und 0,25 cm<sup>2</sup>, 2 = zwischen 0,25 und 1 cm<sup>2</sup>, 3 = 1 cm<sup>2</sup> oder größer) als bei dem hier angewandten Index aufweist (0 = keine Ulzerationen, 1 = Ulzerationen < 1 cm<sup>2</sup>, 2 = Ulzerationen 1 – 3 cm<sup>2</sup>, 3 = Ulzerationen > 3 cm<sup>2</sup>). Eine Übereinstimmung in diesen Bewertungsmerkmalen, wenn auch nur partiell, ist hier vorhanden, so dass Therapieergebnisse aussagekräftig miteinander verglichen werden können.

### 9.1.3 Bewertungsmethoden der Patienten

Die mit der Erkrankung einhergehenden Beschwerden wurden aus Patientensicht anhand von neu entworfenen Skalen eingeschätzt. Als eine Neuerung wurde die visuelle Analogskala auf transparentem Untergrund, integriert in ein Patiententagebuch, angewandt. Ausgangspunkt für die Konzeption war, dass ein einfacher optischer Vergleich es dem Patienten ermöglichen sollte, seine aktuellen Einschätzungen der Beschwerden mit den vorherigen Bewertungen (hier des Vortages) zu vergleichen.

Die visuelle Veränderungsmessung zum Anfangswert bzw. zu den jeweils vorangegangenen Bewertungen zielte auf eine verbesserte intraindividuelle Vergleichbarkeit der Skalenwerte in der Verlaufsbewertung. Neben dieser graphischen Darstellung wurden verbale Skalen zur allgemeineren Beschwerdebeschreibung und Skalen für erkrankungsbezogene Symptome des OLP entworfen. Bei all dem Bemühen, aus wissenschaftlichen Gründen das Therapieergebnis mit möglichst hoher Objektivität und Vergleichbarkeit zu bewerten, soll nicht unerwähnt bleiben, dass aber die ganz persönliche Sicht des Patienten nicht vollständig abgebildet wird.

## **9.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **9.2.1 Klinische Therapieergebnisse**

Die Frage nach der klinischen Wirksamkeit des neuen Glukokortikoids MPA im Vergleich zu dem Referenzglukokortikoid TCA und zu Placebo bei Patienten mit oralem Lichen planus sollte beantwortet werden. Die klinische Therapiebeurteilung basierte auf den Ergebnissen aller intraoralen, nongingivalen Regionen eines Patienten mit der Einteilung in Hauptregionen und kleinere Regionen. Zur Wirksamkeitsbewertung wurde als Hauptzielkriterium die Veränderung der klinisch ausgemessenen Gesamtgröße aller OLP-Läsionen genutzt und quantifiziert. Weitere klinische Bewertungskriterien waren die Anzahl der erkrankten Regionen und die Merkmale Erythemintensität sowie Intensität der weißlichen Läsionen.

Die klinischen Studienergebnisse zeigen, dass die Therapie zu einer signifikanten Verringerung der Läsionen (Hauptzielkriterium) führte, die in beiden Verumgruppen nachgewiesen wurde. Im Vergleich der beiden Glukokortikioide war der erreichte Größenrückgang in der MPA-Gruppe signifikant größer als in der TCA-Gruppe (-66 % vs. -36 %). Darüber hinaus zeigten die Veränderungen im Zeitverlauf (Tag 7, 14, 21, 28), dass MPA signifikant schneller wirkte als TCA (S. 47 - 49). Eine direkte Vergleichbarkeit der hier erzielten Größenreduktion mit anderen Studien ist aufgrund der erstmaligen Anwendung des klinischen Index nicht ohne weiteres gegeben. In der Placebogruppe war eine wechselnde Größenzunahme und -abnahme mit kleineren Schwankungen zu beobachten. Am letzten Studientag war der Größenscore gegenüber dem Anfangswert nahezu unverändert (+0,6 %) und ohne signifikanten Unterschied. Beide Verumgruppen erreichten gegenüber der Placebogruppe ein signifikant besseres Ergebnis.

Die Frage, ob und wie sich die Relation zwischen den einzelnen Formen bzw. Formengruppen durch die Therapie veränderte und damit das klinische Bild, wurde untersucht. Ausgangspunkt war die Annahme, dass die verschiedenen OLP-Formen unterschiedliche Therapieergebnisse aufweisen würden.

Insbesondere interessierte die Frage, wie wirksam die Therapie bei der ulzerativen Form, der Form also mit dem höchsten Schweregrad, und bei der Plaque-Form, über die bisher noch keine detaillierten Ergebnisse aus Therapiestudien vorliegen, sein würde. Die Therapieergebnisse, differenziert nach klinischen Formen, wurden daher im Einzelnen in der Untergruppenanalyse untersucht und zeigten, dass die morphologischen Formen von den Therapien in unterschiedlicher Weise beeinflusst wurden.

Bei der ulzerativen Form führte die MPA-Therapie zu einem schnell eintretenden Läsionsrückgang (Ende 1. Therapiewoche: -59 %) und innerhalb von 2 Wochen zur vollständigen Abheilung aller Ulzerationen (Ende 2. Therapiewoche: -100 %). Dem steht ein geringerer Rückgang in der TCA-Gruppe gegenüber (Ende 1. Therapiewoche: -27 %, Therapieende: -18 %). Der Unterschied zum Behandlungsende (-100 % vs. -18 %) war signifikant zugunsten der MPA-Therapie ( $p < 0,001$ ). Die sehr gute Wirksamkeit von MPA bei den Ulzerationen, den klinischen Läsionen also mit dem höchsten Schweregrad, kann als eines der wichtigsten klinischen Therapieergebnisse der Studie angesehen werden. Erklärung bzw. theoretischer Hintergrund für die sehr gute Wirksamkeit kann das Wirkprofil mit geringer antiproliferativer bzw. atrophogener Wirkung bei guter anti-inflammatorischer Wirkung sein (Zaumseil et al. 1993).

Die Plaque-Form war die klinische Form, die bei beiden Therapien vergleichsweise geringe Verbesserungen aufwies (MPA: -38 %, TCA: -29 %), die nur etwa halb so groß wie bei retikulärer und papulärer Form waren. Die retikuläre Form wies hingegen sehr gute und gute Therapieergebnisse mit großer Reduktion der Läsionsgröße auf (MPA: -78 %, TCA: -56 %).

Bei der Diagnostik und Differentialdiagnostik sollte daher Beachtung finden, dass die für die Diagnose wegweisende retikuläre Zeichnung (Wickham-Striae) beim glukokortikoid-behandelten OLP häufig fehlen kann bzw. schwach ausgeprägt ist und oft als einziges klinisches Zeichen erythematöse/atrophische Mukosa verbleibt. Eine Parallele zu diesem Ergebnis der Studie ist bei Voûte et al. (1993) zu finden, die bei der Therapie mit dem Glukokortikoid Fluocinonid das beste Resultat bei der retikulären Form beobachteten.

Für die Therapie mit dem Calcineurininhibitor Pimecrolimus fanden Swift et al. (2005) indes, dass interessanterweise die Größe der retikulären Bezirke nach 4-wöchiger Therapie leicht, wenn auch nicht signifikant zugenommen hatte. Diese unterschiedlichen Studienergebnisse bei der retikulären Form nach jeweils 4-wöchiger Therapie mit Pimecrolimus einerseits oder hier mit MPA andererseits weisen auf klinisch fassbare Unterschiede in der Therapiewirkung dieser beiden Medikamente beim OLP, eventuell auch zwischen topischen Calcineurininhibitoren und topischen Glukokortikoiden hin.

Weiteres klinisches Bewertungskriterium war die »Erythemintensität« der erythematösen/atrophischen Läsionen. Beide Medikamente führten zu einer schnell und deutlich abnehmenden Erythemintensität, die sich im Rückgang der höheren Intensitätsgrade ausdrückte. Am Behandlungsende war das klinische Bild durch überwiegend blassrote (TCA) bzw. durch ausschließlich blassrote Läsionen (MPA) gekennzeichnet. Die abnehmende Intensität der Rötung war eine der zuerst sichtbaren klinischen Therapiewirkungen beider Glukokortikoide und spiegelte sehr sensitiv die Therapieveränderungen wider.

Das Kriterium »Intensität der weißlichen Läsionen« wurde im Weiteren beurteilt. Die Therapie mit beiden Medikamenten führte zu einer deutlichen, bereits Ende der 1. Therapiewoche sichtbaren Ablassung der weißlichen Läsionen. Die nach der Therapie noch verbliebenen Läsionen waren ganz überwiegend blassweiß, bis auf einige plaqueförmige Läsionen in der TCA-Gruppe, die in den höheren Intensitätsstufen vorkamen. Die beurteilten Intensitätsmerkmale der Läsionen können als nützliche Zusatzkriterien zur Schweregrad- und Therapiebewertung des OLP angesehen werden, die über die alleinige Bestimmung der Läsionsgröße hinausreichen.

Ein Vergleich mit anderen Therapiestudien zu den Intensitätskriterien ist gegenwärtig nicht möglich, weil klinische Studien dazu noch nicht vorliegen. Durch Aufnahme des Merkmals »Erythemintensität« in den von Chainani-Wu et al. (2007) vorgestellten Index und durch den Index dieser Arbeit werden Vergleiche zukünftig möglich sein. Trotz der fehlenden Vergleichswerte kann man jedoch die Aussage treffen, dass die MPA-Therapie in der Erythemverringern ein sehr gutes Ergebnis (vollständig blassrot: 100 %) und die TCA-Therapie ein gutes Ergebnis (überwiegend blassrot: 87 %) erreichte.

Die Nachuntersuchungen des Therapieergebnisses nach 3 und 6 Monaten zeigten, dass die erreichten Ergebnisse nicht bzw. nur teilweise bestehen blieben. Nach dem Therapieende stieg die »Gesamtgröße aller OLP-Läsionen« wieder an und dies war in der MPA-Gruppe stärker als in der TCA-Gruppe ausgeprägt. Im 1. Nachuntersuchungszeitraum war die Zunahme der Läsionsgröße in der MPA-Gruppe größer und schwächte sich im 2. Nachuntersuchungszeitraum ab, während bei TCA interessanterweise nur in der 1. Nachuntersuchungszeit eine Zunahme auftrat (vgl. S. 80).

Die klinischen Nachuntersuchungsergebnisse lassen erkennen, dass sich der am Therapieende mit MPA erreichte Vorteil mit zunehmender Nachuntersuchungszeit auf einen nicht signifikanten Unterschied verringerte und relativieren dadurch das bessere Therapieergebnis der MPA-Gruppe.

### 9.2.2 Therapieergebnisse aus Patientensicht

Zur Therapieevaluation aus Patientensicht diente die Skala Intensität der Beschwerden, deren Ergebnisse hier mit anderen Studien verglichen werden sollen. Zum Vergleich wurden Therapiestudien mit topischen Glukokortikoiden und Calcineurininhibitoren herangezogen, in denen zur Beurteilung der Beschwerden die visuelle Analogskala verwendet wurde. In allen Studien wurde eine nicht unterteilte visuelle Analogskala (VAS, 10 cm) angewandt. Die Studienergebnisse wurden anhand der Änderung des VAS-Wertes im Therapieverlauf verglichen, angegeben als Differenz (vor Therapie – nach Therapie) in absoluten Werten (cm) auf der visuellen Analogskala (wenn genannt) und als prozentuale Veränderung im Vergleich zum Anfangswert. Unterschiede zwischen den Studien bestehen bei der Beschwerdeerfassung darin, ob die Gruppenzugehörigkeit zu einer Therapie bekannt oder nicht bekannt ist (offene oder verblindete Studie) sowie in der Art und Weise der Datenerhebung (aktuell oder retrospektiv, kontinuierlich oder Zwei-Punkte-Messungen).

Die Werte aus der hier vorliegenden Studie zur Beschwerdeintensität basieren auf den tagesbezogenen Angaben des Patienten aus dem Patiententagebuch, erfasst mit der visuellen Analogskala. Diese zeitnahe Verlaufsbewertung im Patiententagebuch bietet die Möglichkeit, Veränderungen im Therapieverlauf kontinuierlich zu erfassen (Darstellung als Intensitätskurve, S. 70) und trägt den Studienergebnissen Rechnung, die zeigten, dass sich Patienten an zurückliegende chronische Schmerzen, die sie retrospektiv einschätzen sollten, nur ungenau erinnerten (Linton et Götestam 1983, Eich et al. 1985). Eich et al. (1985) fanden in einer Untersuchung, dass die Einschätzung von zurückliegenden Schmerzen in Abhängigkeit von den gegenwärtigen Schmerzen variierte. Die Intensität der aktuellen Schmerzen beeinflusste die Erinnerung der Patienten an die zurückliegende Schmerzintensität in systematischer Art (Angleichungseffekt in der Beurteilung der vergangenen an die derzeitigen Schmerzen).

Beim nachfolgenden Vergleich der Therapieergebnisse dieser Studie mit anderen klinischen Studien ist die unterschiedliche Therapiedauer der Studien zu berücksichtigen, die zwischen 4 Wochen (Aguirre et al. 2004) und 9 Wochen (Rödström et al. 1994) lag. In zwei Studien (Rödström et al. 1994, Gorouhi et al. 2007) wurde ebenfalls, wie in der hier vorliegenden Arbeit, Triamcinolonacetonid als Referenzglukokortikoid angewandt.

Aguirre et al. (2004) untersuchten die Wirksamkeit des Glukokortikoids Mometasonfuroat bei der Therapie des erosiv-ulzerativen Lichen planus. Hierbei wurde der Wirkstoff als Mundspüllösung für die Dauer von 30 Tagen angewandt. Die Studie von Aguirre et al. (2004) gleicht damit in diesen Studiencharakteristika der hier vorgestellten Studie. Die initialen Skalenwerte der Beschwerdeintensität vor Therapiebeginn, gemessen auf der visuellen Analogskala, sind in beiden Studien vergleichbar: 3,58 cm bei Aguirre et al. (2004) und in dieser Studie 3,8 bei MPA und 3,7 bei TCA.

Das Therapieergebnis Aguirres et al. (2004) beim Kriterium Beschwerdeintensität ergab einen Intensitätsrückgang von 82 % (2,93 cm) auf der visuellen Analogskala zwischen Therapieanfang und -ende. Dieser Rückgang der Intensitätswerte ist in etwa vergleichbar mit dem Ergebnis in der hier vorliegenden Studie für die Methylprednisolonaceponat-Gruppe (-92 %, 3,5 cm) und ist größer als in der Triamcinolonacetonid-Gruppe (-57 %, 2,1 cm).

In einer Studie von Rödström et al. (1994) wurde das stärkste topische Glukokortikoid Clobetasolpropionat im Vergleich mit Triamcinolonacetonid untersucht. Die Wirkstoffe wurden in Haftsalbenform für 9 Wochen angewandt, wobei die Applikationsfrequenz im Therapieverlauf schrittweise verringert wurde. Das Therapieergebnis, ebenfalls von den Patienten mit der visuellen Analogskala beurteilt, ergab eine Beschwerdereduktion um 64 % (Clobetasolpropionat) und um 51 % (Triamcinolonacetonid) zwischen Therapieanfang und -ende. Die in der Studie von Rödström et al. (1994) beobachtete Halbierung des mittleren VAS-Wertes für das Glukokortikoid Triamcinolonacetonid (-51 %) am Therapieende ist vergleichbar mit dem prozentualen Rückgang des VAS-Wertes für Triamcinolonacetonid in der hier vorliegenden Arbeit (-57 %).

In einer weiteren Studie mit Clobetasolpropionat (Campisi et al. 2004a) wurde eine neue und eine konventionelle Rezeptur für den Wirkstoff verglichen. Die vierwöchige Therapie führte zu folgender Schmerzreduktion (VAS-Wert): -61 % (-3,54 cm) bei der neuen Rezeptur und -42 % (-2,47 cm) bei der konventionellen Rezeptur. Nach einem weiteren Behandlungszyklus von 4 Wochen, beurteilt 6 Monate nach dessen Beginn, zeigte sich eine weitere Verbesserung der Werte: -84 % (-4,89 cm) bei der neuen Rezeptur und -52 % (-3,05 cm) bei der konventionellen Rezeptur. Diese Therapieresultate zeigen neben der erreichten Schmerzreduktion auch, dass bei gleichem Wirkstoff und gleicher Wirkstoffkonzentration die Rezeptur Einfluss auf die Beurteilung des Behandlungsergebnisses hatte.

Ein direkter Vergleich zwischen einem topischen Calcineurininhibitor und einem topischen Glukokortikoid liegt durch die Studie von Gorouhi et al. (2007) vor. Die Autoren untersuchten die Wirksamkeit von Pimecrolimus vs. Triamcinolonacetonid bei 40 Patienten mit oralem Lichen planus. Angewandt wurden die Wirkstoffe 4 x täglich für 8 Wochen, gefolgt von einem 8-wöchigen behandlungsfreien Zeitraum. Die Therapie führte beim Bewertungskriterium Schmerzstärke (VAS) zu einer Reduktion des Intensitätswertes von 28 % (0,98 cm) bei Pimecrolimus und von 27 % (0,84 cm) bei Triamcinolonacetonid. Zwischen beiden Therapiegruppen war bei der Schmerzintensität sowie in den weiteren Bewertungskriterien Lebensqualität (OHIP) und klinischer Score nach Thongprasom et al. (1992) am Therapieende kein signifikanter Unterschied feststellbar. Interessant war eine unterschiedliche Entwicklung der Schmerzwerte im Nachuntersuchungszeitraum (2 Monate). Während die Werte bei Triamcinolonacetonid wieder anstiegen (von -27 % auf -9 %), verringerten sie sich bei Pimecrolimus weiterhin (von -28 % auf -34 %).

### 9.2.3 Weitere klinische Ergebnisse

#### Compliance

Die Compliance, beurteilt anhand des Medikamentenverbrauchs und der Einhaltung der Studientermine, ergab bei beiden Methoden der Compliancebestimmung sehr gute Werte. Der Verbrauch der Mundspüllösung lag in allen 3 Studiengruppen etwas über der vorgegebenen Dosierung, mit 102 % (MPA) bis 104 % (Placebo) jedoch nah bei der Dosierung laut Studienplan. Gründe für die sehr gute Therapiecompliance sind am Interesse und in der Motivation der Studienpatienten, in der Therapiewirksamkeit, den wöchentlichen Untersuchungen während der Behandlung und den täglichen Instruktionen im Patiententagebuch (»Erinnerungshilfe«) zu sehen.

#### Parafunktionen

Von den Studienpatienten wiesen 65 % Parafunktionen auf, am häufigsten Zungenpressen, gefolgt von Bruxismus und Wangenkauen. Die Parafunktionen waren zu 55 % zusammen mit dem OLP in derselben Lokalisation zu finden, zu 45 % traten hingegen Parafunktionen in Regionen ohne OLP-Manifestation auf. Bei nicht bzw. schlecht heilenden OLP-Läsionen, z. B. einer Ulzeration am Zungenrand bei lateralem Zungenpressen, kann darin eine Erklärung für unzureichende Therapieergebnisse liegen. Durch Vermeidung bzw. Behandlung der Parafunktionen ist daher eine nicht-medikamentöse Verbesserung des Behandlungsergebnisses möglich (Reduktion mechanischer Reizfaktoren). Dieser Aspekt sollte zum einen bei den allgemeinen Therapieempfehlungen, zum anderen in Studien, wo Parafunktionen dem Therapieeffekt entgegenwirken können, Beachtung finden.

#### Verallgemeinerung der Studienergebnisse

Für welche Patienten gelten die gefundenen Studienergebnisse und die in der Arbeit getroffenen Aussagen?

Die Ergebnisse gelten primär für die Patienten der Studie selbst und mit Einschränkungen für zukünftige Patienten, die mit den Studienteilnehmern vergleichbar sind. Die Aussagen beziehen sich somit zunächst auf eine ausgewählte Patientengruppe aus dem Spektrum der Klinik, die durch die Ein- und Ausschlusskriterien definiert wurde. Andererseits wurden durch die Auswahlkriterien keine Einschränkungen auf bestimmte klinische Formen bzw. Formenkombinationen getroffen und somit die gesamte klinische Erkrankungscharakteristik des OLP eingeschlossen. Die Verallgemeinerungsfähigkeit der Studienergebnisse auf andere Patientengruppen mit OLP bzw. generell auf Patienten mit oralem Lichen planus (externe Gültigkeit) ist gemäß den Kriterien der evidenz-basierten Medizin durch weitere Studien zu prüfen. Eine Übertragung der Ergebnisse auf Patienten mit oralen lichenoiden Läsionen ist nicht bzw. nicht ohne weiteres gegeben, weil andere zugrunde liegende Auslöser bzw. Faktoren vorliegen können.

#### 9.2.4 Immunhistologische Ergebnisse

Die immunhistologische Untersuchung von Gewebeproben der Wangenschleimhaut, die vor und unmittelbar nach topischer Glukokortikoid-Therapie entnommen wurden, diente zur Beobachtung der therapiebedingten Veränderungen von ausgewählten Epithel- und Makrophagenantigenen.

Die posttherapeutische Biopsie (3 Stunden nach der letztmaligen Anwendung der Mundspüllösung) spiegelt dabei einerseits die Wirkung der kurz zuvor angewandten Mundspüllösung und andererseits das Behandlungsergebnis der 4-wöchigen Therapie (kurz- und langfristige Therapiewirkung) wider. Die untersuchte Antigenexpression der Mundschleimhaut (Calprotectin, CD163, 25F9) wies bei allen drei Gewebsantigenen Veränderungen im Therapieverlauf auf.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Therapie zu einer verringerten Calprotectin-Expression der basalen Keratinozyten und zu einer reduzierten Zahl von Calprotectin-positiven Makrophagen führte.

Calprotectin ist ein antimikrobielles Protein, das von Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und mukosalem Epithel gebildet wird (Brandtzaeg et al. 1987). Es besitzt eine Reihe von biologischen Funktionen, es hemmt das Wachstum verschiedener Zelltypen, wie Fibroblasten, Lymphozyten und Tumorzellen (Übersicht bei Yui et al. 2003). Die Calprotectin-Expression ist bei verschiedenen Entzündungen bzw. entzündlichen Erkrankungen erhöht (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, HIV-Infektion und Abszessen). Calprotectin gilt als ein inflammatorisches Protein mit regulatorischen Funktionen auf im Entzündungsprozess beteiligte Zellen (Yui et al. 2003) und als Marker für aktivierte Makrophagen und Keratinozyten bei entzündlichen Erkrankungen (Kunz et al. 1992, Kunz et al. 1999).

Kunz et al. (1992) beschrieben das epitheliale Färbungsmuster beim dermalen Lichen planus als intensive bandförmige Färbung aller epidermalen Schichten. Das in der vorliegenden Studie gefundene Calprotectin-Färbungsmuster des Epithels stimmt mit der Beschreibung von Kunz et al. (1992) sehr gut überein. Zusätzlich wurde hier das posttherapeutische Expressionsmuster des Epithels nach Glukokortikoidtherapie untersucht und eine signifikant verminderte Calprotectin-Expression des Stratum basale bei beiden Glukokortikoiden gefunden.

Gebhardt et al. (2002) untersuchten die Genexpression der zwei kalziumbindenden Proteine Calgranulin A und B, der Bausteine des Calprotectins, in Epithelzellen der entzündlichen Haut in vitro und in vivo im Tierversuch der Maus. Sie fanden, dass das synthetische Glukokortikoid Dexamethason bei der Maus vom Wildtyp zur Repression der Genexpression der für Calgranulin A und B kodierenden Gene führte, hingegen nicht bei Mäusen, denen das Onkogen c-Fos fehlte. Gebhardt et al. (2002) wiesen damit erstmals nach, dass die Herabregulation der Calgranulin-Expression durch Glukokortikoide über einen c-Fos-abhängigen Weg führt.

Des Weiteren besitzt Calprotectin die Fähigkeit, das Wachstum von *Candida albicans*, anderen Hefepilzen und Bakterien zu hemmen und diese in höheren Konzentrationen abzutöten (Steinbakk et al. 1990). Ausgehend von der Annahme, dass Calprotectin eine wichtige Rolle in der antimikrobiellen Abwehr spielt (Eversole et al. 1993, Brandtzaeg et al. 1995), ist die in der Studie gefundene reduzierte Calprotectin-Expression nach Glukokortikoidtherapie ein Hinweis auf eine verringerte Calprotectin-vermittelte antimikrobielle Abwehr. Um diese Wirkung zu verifizieren und zu quantifizieren, wäre eine zusätzliche In-vitro-Untersuchung zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirkung vor und nach Therapie notwendig und interessant zu untersuchen. In einer Arbeit von Steele et al. (2000) wurde die körpereigene Abwehr der oralen Epithelzellen gegenüber *Candida* untersucht. Die Autoren fanden bei aus Speichel gewonnenen humanen oralen Epithelzellen eine starke Hemmung des Wachstums von *Candida albicans* und weiteren *Candida*-Spezies. Die wachstumshemmende Wirkung wurde sowohl für Blastosporen als auch für Hyphen nachgewiesen und zeigt eine aktive körpereigene Abwehr der oralen Mukosa gegenüber *Candida* (Steele et al. 2000). Wie sich diese durch Glukokortikoid-Therapien verändert, könnte mit der von Steele et al. (2000) angewandten In-vitro-Untersuchung, vor und nach Therapie durchgeführt, festgestellt werden. Die hier vorliegenden Studienergebnisse für Calprotectin zeigen zusammengefasst, dass in vivo eine signifikant verminderte Calprotectin-Expression der basalen Epithelzellen und der Calprotectin-positiven Makrophagen nach topischer Glukokortikoidtherapie gefunden wurde.

Der immunhistologische Nachweis in dieser Studie zeigte, dass CD163-positive Makrophagen die größte Makrophagenpopulation beim OLP bildeten. Die durch das Antigen CD163 charakterisierten Makrophagen besitzen anti-inflammatorische Eigenschaften und sind in der Spätphase einer Entzündung sowie in chronisch entzündlichen Geweben zu finden (Topoll et al. 1989, Sorg 1991). Beachtenswert ist, dass der CD163-Makrophagenphänotyp sowohl beim unbehandelten als auch beim glukokortikoid-behandelten OLP die größte Makrophagenpopulation darstellte und in absoluten Zahlen in signifikant größerer Zellzahl vor Therapie als nach Therapie vorkam.

Das immunhistologische Bild des OLP änderte sich unter dem Einfluss der Therapie von einem zellreichen inflammatorischen Infiltrat mit durchschnittlich 12 % anti-inflammatorischen CD163-Makrophagen zu einem zellärmeren Infiltrat mit einem gestiegenen Anteil von 22 % an CD163-Makrophagen. Die Glukokortikoidtherapie führte hierbei nicht zu einem Anstieg der absoluten CD163-Makrophagenzellzahl, wie man aufgrund der Glukokortikoid-Induzierbarkeit von CD163-Makrophagen (Zwadlo et al. 1987, Zwadlo-Klarwasser et al. 1992) annehmen könnte, jedoch zur Erhöhung des prozentualen CD163-Anteils an den Infiltratzellen.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass der Heilungsprozess des OLP mit einer quantitativen zellulären Veränderung der CD163-Makrophagenpopulation assoziiert war und die Therapie in der Zusammensetzung der Infiltratzellen zu einer Verschiebung in Richtung des CD163-Makrophagenphänotyps führte. Nach topischer Glukokortikoidtherapie waren ca.  $\frac{1}{4}$  aller Infiltratzellen anti-inflammatorische, reparative CD163-Makrophagen.

Bei den posttherapeutischen Biopsien der MPA-Gruppe war die Häufigkeit der 25F9-positiven Epithelfärbungen im Vergleich zu den prätherapeutischen Biopsien angestiegen. Das auf die basalen Keratinozyten begrenzte epitheliale Färbungsmuster blieb dabei gleich. Ein gleichgerichteter signifikanter Anstieg, ebenfalls in der MPA-Gruppe, wurde nach Therapie beim prozentualen Anteil der 25F9-Makrophagen an den Infiltratzellen gefunden. Die Tatsache, dass vom Antikörper 25F9 sowohl Makrophagen als auch Keratinozyten angefärbt werden, zeigt, dass der Makrophagenphänotyp und Keratinozyten gemeinsame Antigene besitzen. Das 25F9-Antigen gilt als Marker für ruhende Gewebsmakrophagen (Zwadlo et al. 1985, Zwadlo et al. 1987). Im Epithel sind die Funktionen des 25F9-Antigens hingegen gegenwärtig nicht bekannt und lassen somit keine Aussage zu dessen funktioneller Bedeutung zu. Das Studienergebnis gibt einen ersten Hinweis, dass mit dem 25F9-Antigen ein glukokortikoid-induzierbares epitheliales Gewebsantigen beim OLP vorliegt.

### 9.2.5 Implikationen für Forschung und Therapie

Topische Glukokortikoide (+/- topische Antimykotika) sind in den Therapieempfehlungen des »4. World Workshop on Oral Medicine« Mittel der 1. Wahl bei der Therapie des OLP (Al-Hashimi et al. 2007). Die klinischen Studienergebnisse zeigen aber auch, dass topische Glukokortikoide nicht universell wirksam sind (Thongprasom et al. 1992, Eisen 1993, Voûte et al. 1993). Dies bezieht sich zum einen auf die Patienten, bei denen keine Besserung erreicht und zum anderen auf die Patienten, bei denen nur ein unvollständiger Symptomrückgang (partielle Remission) erzielt wird. Auch mit Clobetasolpropionat, einem der stärksten topischen Glukokortikoide, wurde bei 22 % der Patienten (2/9) keine Remission bzw. bei 22 % der Patienten (2/9) nur eine teilweise Remission erreicht (Lozada-Nur et al. 1991). Eine weitere Studie zu Clobetasolpropionat (Campisi et al. 2004a), in der zwei Rezepturen für Clobetasol-17-propionat miteinander verglichen wurden, fand, dass bei 17,6 % (3/17) der Patienten (neue Rezeptur) und bei 14,3 % (4/28) der Patienten (konventionelle Rezeptur) keine Remission des OLP durch die Therapie (8 Wochen) erreicht wurde. Dies lässt erkennen, dass in einer mehr oder minder großen Teilgruppe von Patienten eine fehlende oder zu geringe Wirksamkeit der topischen Glukokortikoide besteht.

Die in der vorliegenden Studie untersuchte Therapie mit dem neuen topischen Glukokortikoid MPA erwies sich als generell gut wirksam (Hauptzielkriterium) und zeichnete sich besonders durch eine schnelle und vollständige therapeutische Wirksamkeit bei Ulzerationen aus. Obwohl sich Triamcinolonacetonid in den untersuchten Wirksamkeitskriterien gegenüber Methylprednisolonaceponat als unterlegen erwies oder geringere Verbesserungen aufwies, sind folgende Aspekte bzw.

Teilergebnisse der TCA-Therapie als positiv zu bewerten: größere, wenn auch nicht signifikant unterschiedliche Stabilität der Ergebnisse im Nachuntersuchungszeitraum, geringere Candidiasisrate sowie die Wirksamkeit bei Läsionen mit geringerem Schweregrad.

Für eine Verbesserung der Therapieergebnisse ergeben sich aus der Studie und der Literatur weitere zusätzliche Behandlungsansätze: die Therapie von simultan bestehenden oralen Parafunktionen, eine verbesserte Mund- und Prothesenhygiene sowie die zusätzliche antimykotische Therapie.

Für die Diagnostik und Differentialdiagnostik des OLP ist das Studienergebnis der retikulären Form von Bedeutung, das zeigt, dass die für die Diagnose wegweisenden »Wickham-Striae« beim glukokortikoid-behandelten OLP häufig fehlen können bzw. schwach ausgeprägt sind und oft als einziges klinisches Zeichen erythematöse/atrophische Mukosa verbleibt.

Die Behandlungsdauer war mit 4 Wochen gleich der in anderen Studien (Aguirre et al. 2004) bzw. kürzer als in diesen (6 Wochen: Laeijendecker et al. 2006, 8 Wochen: Conrotto et al. 2006, Yoke et al. 2006, 9 Wochen: Voûte et al. 1993, Rödström et al. 1994). Die 4-wöchige Therapiedauer der vorliegenden Vergleichsstudie kann als adäquat gewählt angesehen werden.

Die Ergebnisse der Studie, die eine stärkere und schnellere Wirkung von MPA zeigten, eröffnen jedoch auch die Möglichkeit einer kürzeren Anwendungsdauer von MPA (z. B. 3 Wochen) oder einer Dosisreduktion bei gleicher Therapiedauer. Unter dem Aspekt, das Risiko einer Candidiasis zu verringern, ist eine kürzere Anwendungsdauer oder Dosisreduktion bei der MPA-Therapie überlegenswert. Eine valide Aussage darüber kann jedoch nur nach Dosisfindungsstudien bzw. Vergleichsstudien über die Therapiedauer getroffen werden. Hingewiesen sei, dass außerhalb einer Studie eine dem jeweiligen Schweregrad individuell angepasste Behandlungsdauer gewählt werden sollte, 4 Wochen jedoch eine gute Richtschnur für die topische Glukokortikoidtherapie bilden.

Das wichtigste immunhistologische Studienergebnis betraf das antimikrobielle Protein Calprotectin und zeigte, dass die Therapie zu einer signifikant verringerten Calprotectin-Expression der basalen Keratinozyten und zu einer reduzierten Zahl von Calprotectin-positiven Makrophagen führte. Calprotectin besitzt die Fähigkeit, das Wachstum von *Candida albicans*, anderen Hefepilzen und Bakterien zu hemmen und spielt eine wichtige Rolle in der antimikrobiellen Abwehr (Eversole et al. 1993, Brandtzaeg et al. 1995). Um die in der Studie gefundene reduzierte Calprotectin-Expression nach Glukokortikoidtherapie zu verifizieren und weitergehend zu untersuchen, wäre eine zusätzliche In-vitro-Untersuchung zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirkung der oralen Epithelzellen als zukünftige Forschungsarbeit interessant. Eine Untersuchung vor und nach Therapie entsprechend der von Steele et al. (2000) angewandten Methode, die bisher noch nicht in Kombination mit Glukokortikoid-Therapiestudien durchgeführt wurde, könnte dazu wichtige weiterführende Befunde liefern.

Durch die Chronizität der Erkrankung mit Phasen der relativen Ruhe und Phasen der Exazerbation ist die Zeit ein wichtiger Faktor, der hinsichtlich des »natürlichen« Erkrankungsverlaufs und für die Therapie für Patient und Arzt von Bedeutung ist. 3 und 6 Monate nach dem Ende der Therapie zeigten die Nachuntersuchungsergebnisse der Studie, dass die Therapiewirkung aus klinischer Sicht wie aus Patientensicht nachgelassen hatte. Einerseits geben die wieder angestiegenen Nachuntersuchungswerte für die Läsionsgröße und die Beschwerdeintensität Anlass, die erreichten Ergebnisse zu relativieren, andererseits lagen die Werte, verglichen mit dem Therapiebeginn, weiterhin signifikant unter den Anfangswerten. Als Implikation für die Therapie und Therapiestudien lässt sich daraus ableiten, dass die Langzeitbetrachtung der Therapiewirkung weiter untersucht und im Behandlungskonzept des oralen Lichen planus adäquat gewichtet werden sollte.

Zusammengefasst steht mit Methylprednisolonaceponat ein neues topisches Glukokortikoid für die Therapie des OLP zur Verfügung, das sich in der vorliegenden Studie bei der topischen Anwendung als gut wirksam erwiesen hat und dem Referenzglukokortikoid Triamcinolonacetonid überlegen war und verbesserte Ergebnisse in der OLP-Therapie erwarten lässt.

## 10 Zusammenfassung

In der Arbeit wurde die topische Anwendung des Glukokortikoids Methylprednisolonaceponat (MPA) bei Patienten mit oralem Lichen planus erstmals beschrieben und klinische und histologische Wirkungen im Vergleich zum Referenzglukokortikoid Triamcinolonacetonid (TCA) untersucht. Dazu wurde eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie durchgeführt und die Therapieergebnisse anhand eines neuen klinischen Index zur Schweregradbewertung beurteilt.

Für beide in der Studie untersuchten Therapien konnte die klinische Wirksamkeit nachgewiesen werden. Sowohl MPA als auch TCA bewirkten eine signifikante Verringerung der Läsionen und waren beide dem Placebo überlegen. Der Wirksamkeitsvergleich der beiden Glukokortikoide ergab signifikant bessere Ergebnisse in der MPA-Gruppe als in der TCA-Gruppe im Hauptzielkriterium »Gesamtgröße aller OLP-Läsionen«. Zwischen den beiden Verumtherapien bestand im Hauptzielkriterium ein signifikanter Unterschied im erreichten Größenrückgang der Läsionen (-66 % vs. -36 %) zugunsten der MPA-Therapie. Betrachtet man darüber hinaus die Veränderungen im Zeitverlauf, zeigt sich, dass MPA signifikant schneller wirkte als TCA.

Die Therapie mit Methylprednisolonaceponat erwies sich als besonders wirksam bei der ulzerativen Form, der Form mit dem höchsten Schweregrad, und führte innerhalb von 2 Wochen zur vollständigen Abheilung aller Ulzerationen, während die TCA-Therapie dies nicht erreichte. Im Vergleich der beiden Glukokortikoide war der unterschiedliche Größenrückgang der Ulzerationen (-100 % vs. -18 %) am Behandlungsende signifikant zugunsten der MPA-Therapie.

Weitere klinische Bewertungskriterien waren die Anzahl der erkrankten Regionen und die Merkmale Erythemintensität sowie Intensität der weißlichen Läsionen. Die Therapie führte zu einer signifikanten Verringerung der Anzahl der erkrankten Regionen, die bei beiden Medikamenten etwas mehr bei den kleineren Regionen als bei den Hauptregionen eintrat. Im Vergleich der Verumgruppen erreichte die MPA-Gruppe einen größeren Rückgang der erkrankten Regionen, der bei den Hauptregionen signifikant zugunsten von MPA war, bei kleineren und Hauptregionen zusammen keinen signifikanten Unterschied ergab. Die abnehmende Intensität der Rötung der erythematösen Läsionen war eine der zuerst sichtbaren klinischen Therapiewirkungen beider Glukokortikoide und spiegelte sich in den schnell und deutlich verringernden Werten des Erythemindex wider. In der Erythemverringerung erreichte die MPA-Therapie ein sehr gutes Ergebnis (vollständig blassrot: 100 %) und die TCA-Therapie ein gutes Ergebnis (blassrot: 87 %). Bei dem Merkmal Intensität der weißlichen Läsionen führte die Therapie mit beiden Medikamenten zu einer rasch und deutlich sichtbaren Ablassung der Weißfärbung, mit gewissen Einschränkungen bei der Plaqueform.

Von klinischer und therapeutischer Bedeutung war die orale Candidiasis, die im Therapieverlauf hauptsächlich in der MPA-Gruppe auftrat (MPA 8/20, TCA 2/20). Zur Vermeidung bzw. Reduktion dieser Nebenwirkung wurde eine antimykotische Zusatzmedikation (Nystatin) gegeben, mit der sich das Auftreten der Candidiasis verringerte. Die Kombination mit einem Antimykotikum sollte daher bei der hier geprüften Therapie gewählt werden und wird als präventiv und therapeutisch wichtig angesehen.

Zusammenfassend bewertet wurde das Therapieziel, die Ausdehnung und den Schweregrad des oralen Lichen planus so weit zu reduzieren, um Beschwerdefreiheit oder ein sehr geringes Beschwerdeniveau des Patienten zu erzielen, mit MPA erreicht, mit TCA hingegen unvollständiger.

Die Nachuntersuchungen des Therapieergebnisses nach 3 und 6 Monaten zeigten, dass die erreichten Ergebnisse sowohl aus klinischer Sicht wie aus Patientensicht nicht bzw. nur teilweise stabil geblieben sind. Der am Therapieende mit MPA erreichte Vorteil verringerte sich im Nachuntersuchungszeitraum in den klinischen Kriterien und in der Einschätzung der Patienten und relativiert dadurch das bessere Therapieergebnis der MPA-Gruppe. Verglichen mit dem Therapiebeginn war die Gesamtgröße der Läsionen in beiden Verumgruppen jedoch weiterhin signifikant verkleinert und die Beschwerdeintensität lag signifikant unter dem Intensitätsniveau bei Behandlungsbeginn. Die Nachuntersuchungsergebnisse, differenziert nach klinischen Formen, ergaben formenspezifische Unterschiede und zeigten, dass die Zunahme der Läsionsgröße hauptsächlich auf die erythematöse und retikuläre Form zurückzuführen war.

Der Einfluss der topischen Glukokortikoidtherapie auf die Expression der Antigene Calprotectin, CD163 und 25F9 von Keratinozyten und Makrophagen wurde an Biopsien vor und nach Therapie untersucht. Als wichtigstes immunhistologisches Studienergebnis wurde die glukokortikoid-induzierte Verringerung der epithelialen Calprotectin-Expression und die abnehmende Anzahl der Calprotectin-positiven Makrophagen nach Glukokortikoidtherapie gefunden.

Zusammengefasst ergaben die Untersuchungsergebnisse der CD163-Makrophagen, dass der Heilungsprozess des OLP mit einer quantitativen zellulären Veränderung der CD163-Makrophagenpopulation assoziiert war und die Therapie in der Zusammensetzung der Infiltratzellen zu einer Verschiebung in Richtung des anti-inflammatorischen CD163-Makrophagenphänotyps führte. Der Vergleich vor Therapie zu nach Therapie der CD163-Makrophagenpopulation zeigte, dass sich deren prozentualer Anteil erhöht hatte und nach Glukokortikoidtherapie ca.  $\frac{1}{4}$  aller Infiltratzellen anti-inflammatorische CD163-Makrophagen waren.

Das Studienresultat der untersuchten 25F9-Expression ergibt einen ersten Hinweis, dass mit dem 25F9-Antigen ein glukokortikoid-induzierbares epitheliales Gewebsantigen beim OLP vorliegt.

## 11 Abkürzungen

CD	<i>cluster of differentiation</i> , international standardisierte Nomenklatur für Antigene auf Zelloberflächen
KBE	koloniebildende Einheit
LP	Lichen planus
MPA	Methylprednisolonaceponat
OLL	orale lichenoidale Läsionen
OLP	oraler Lichen planus
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
spp.	Spezies (Plur.)
TCA	Triamcinolonacetonid
VAS	visuelle Analogskala
vs.	<i>versus</i>

## 12 Literatur

1. Aguirre JM, Bagán JV, Rodríguez C et al. (2004).  
Efficacy of mometasone furoate microemulsion in the treatment of erosive-ulcerative oral lichen planus: pilot study. *J Oral Pathol Med* 33: 381-385
2. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart P et al. (2007).  
Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103 (Suppl 1): S25.e1-S25.e12
3. Andreasen JO (1968).  
Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 25: 31-42
4. Axéll T, Rundquist L (1987).  
Oral lichen planus – a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 15: 52-56
5. Axéll T, Samaranayake LP, Reichart PA, Olsen I (1997).  
A proposal for reclassification of oral candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84: 111-112
6. Bethke G, Reichart PA (2005).  
Schweregradbestimmung des oralen Lichen planus mit einem neuen klinischen Index. *Mund Kiefer Gesichtschir* 9: 152-160
7. Bhardwaj RS, Zotz C, Zwadlo-Klarwasser G et al. (1992).  
The calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 form a membrane-associated heterodimer in a subset of monocytes/macrophages present in acute but absent in chronic inflammatory lesions. *Eur J Immunol* 22: 1891-1897
8. Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R et al. (2007).  
Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy* 62: 184-189
9. Blair Y, Bagg J, MacFarlane TW, Chestnutt I (1995).  
Microbiological assessment of denture hygiene among patients in longstay and daycare community places. *Community Dent Oral Epidemiol* 23: 100-103

10. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P, Pindborg JJ, Stangerup M (1990).  
Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70: 55-58
11. Brandtzaeg P, Dale I, Fagerhol MK (1987).  
Distribution of a formalin-resistant myelomonocytic antigen (L1) in human tissues. II Normal and aberrant occurrence in various epithelia. *Am J Clin Pathol* 87: 700-707
12. Brandtzaeg P, Gabrielsen TO, Dale I, Müller F, Steinbakk M, Fagerhol MK (1995).  
The leucocyte protein L1 (calprotectin): a putative nonspecific defence factor at epithelial surfaces. *Adv Exp Med Biol* 371A: 201-206
13. Buechler C, Ritter M, Orsó E, Langmann T, Klucken J, Schmitz G (2000).  
Regulation of scavenger receptor CD163 expression in human monocytes and macrophages by pro- and antiinflammatory stimuli. *J Leukoc Biol* 67: 97-103
14. Buttgereit F, Wehling M, Burmester G-R (1998).  
A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum* 41: 761-767
15. Campisi G, Giandalia G, De Caro V, Di Liberto C, Aricò P, Giannola LI (2004a).  
A new delivery system of clobetasol-17-propionate (lipid-loaded microspheres 0.025%) compared with a conventional formulation (lipophilic ointment in a hydrophilic phase 0.025%) in topical treatment of atrophic/erosive oral lichen planus. A Phase IV, randomized, observer-blinded, parallel group clinical trial. *Br J Dermatol* 150: 984-990
16. Campisi G, Giovannelli L, Aricò P et al. (2004b).  
HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98: 705-711
17. Carbone M, Goss E, Carrozzo M et al. (2003).  
Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med* 32: 323-329
18. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Reingold A et al. (2007).  
A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Phytomedicine* 14: 437-446

19. Conrotto D, Carbone M, Carrozzo M et al. (2006).  
Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 154: 139-145
20. Djemadji-Oudjil N, Goerdts S, Kodolja V, Schmuth M, Orfanos CE (1996).  
Immunohistochemical identification of type II alternatively activated dendritic macrophages (RM 3/1<sup>+++</sup>, MS-1<sup>±</sup>, 25F9<sup>-</sup>) in psoriatic dermis. *Arch Dermatol Res* 288: 757-764
21. Eich E, Reeves JL, Jaeger B, Graff-Radford SB (1985).  
Memory for pain: relation between past and present pain intensity. *Pain* 23: 375-380
22. Eisen D (1993).  
The therapy of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 4: 141-158
23. Eisen D (2002).  
The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 46: 207-214
24. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian J-V, Thongprasom K (2005).  
Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 11: 338-349
25. Eisenberg E (1994).  
Clinicopathologic patterns of oral lichenoid lesions. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 6: 445-463
26. Eversole LR (1997).  
Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 16: 284-294
27. Eversole LR, Miyasaki KT, Christensen RE (1993).  
Keratinocyte expression of calprotectin in oral inflammatory mucosal diseases. *J Oral Pathol Med* 22: 303-307
28. Fredricks DN, Relman DA (1996).  
Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev* 9: 18-33

29. Gebhardt C, Breitenbach U, Tuckermann JP, Dittrich BT, Richter KH, Angel P (2002).  
Calgranulins S100A8 and S100A9 are negatively regulated by glucocorticoids in a c-Fos-dependent manner and overexpressed throughout skin carcinogenesis. *Oncogene* 21: 4266-4276
30. Goerdt S, Kodelja V, Schmuth M, Orfanos CE, Sorg C (1996).  
The mononuclear phagocyte-dendritic cell dichotomy: myths, facts, and a revised concept. *Clin Exp Immunol* 105: 1-9
31. Gorouhi F, Solhpour A, Beitollahi JM et al. (2007).  
Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 57: 806-813
32. Hamann W, Flöter A, Schmutzler W, Zwadlo-Klarwasser G (1995).  
Characterization of a novel anti-inflammatory factor produced by RM3/1 macrophages derived from glucocorticoid treated human monocytes. *Inflamm Res* 44: 535-540
33. Harpenau LA, Plemons JM, Rees TD (1995).  
Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 80: 161-167
34. Högger P, Dreier J, Droste A, Buck F, Sorg C (1998).  
Identification of the integral membrane protein RM3/1 on human monocytes as a glucocorticoid-inducible member of the scavenger receptor cysteine-rich family (CD163). *J Immunol* 161: 1883-1890
35. Holbrook WP, Kristmundsdóttir T, Loftsson T (1998).  
Aqueous hydrocortisone mouthwash solution: clinical evaluation. *Acta Odontol Scand* 56: 157-160
36. Holmstrup P, Schiøtz AW, Westergaard J (1990).  
Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69: 585-590
37. Jontell M, Watts S, Wallström M, Levin L, Sloberg K (1990).  
Human papilloma virus in erosive oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 19: 273-277
38. Jungell P (1991).  
Oral lichen planus. A review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 20: 129-135

39. Kristmundsdóttir T, Loftsson T, Holbrook WP (1996).  
Formulation and clinical evaluation of a hydrocortisone solution for the treatment of oral disease. *Int J Pharm* 139: 63-68
40. Kunz M, Henseleit-Walter U, Sorg C, Kolde G (1999).  
Macrophage marker 27E10 on human keratinocytes helps to differentiate discoid lupus erythematosus and Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Eur J Dermatol* 9: 107-110
41. Kunz M, Roth J, Sorg C, Kolde G (1992).  
Epidermal expression of the calcium binding surface antigen 27E10 in inflammatory skin diseases. *Arch Dermatol Res* 284: 386-390
42. Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HA (2006).  
A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Derm Venereol* 86: 227-229
43. Law SK, Micklem KJ, Shaw JM et al. (1993).  
A new macrophage differentiation antigen which is a member of the scavenger receptor superfamily. *Eur J Immunol* 23: 2320-2325
44. Linton SJ, Götestam KG (1983).  
A clinical comparison of two pain scales: correlation, remembering chronic pain, and a measure of compliance. *Pain* 17: 57-65
45. Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA (1991).  
Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71: 283-287
46. Luger T, Loske KD, Elsner P et al. (2004).  
Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index.  
*J Dtsch Dermatol Ges* 2: 629-634
47. Miller CS, Johnstone BM (2001).  
Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91: 622-635
48. Niedner R (1998).  
Kortikoide in der Dermatologie. Bremen: Uni-Med

49. Östman P-O, Anneroth G, Skoglund A (1996).  
Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 81: 459-465
50. Regezi JA, Sciubba J (1993).  
Oral Pathology: Clinical-Pathologic Correlations. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 114-120
51. Reichart PA (2000).  
Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 28: 390-398
52. Reichart PA, Philipsen HP (1999).  
Oralpathologie. In: Rateitschak KH, Wolf HF (Hrsg.) *Farbatlanten der Zahnmedizin*, Bd. 14. Stuttgart: Thieme
53. Rödström P-O, Hakeberg M, Jontell M, Nordin P (1994).  
Erosive oral lichen planus treated with clobetasol propionate and triamcinolone acetonide in Orabase: a double-blind clinical trial. *J Dermatol Treat* 5: 7-10
54. Roed-Petersen B, Renstrup G (1969).  
A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing. Its application to 560 leukoplakias. *Acta Odontol Scand* 27: 681-695
55. Samaranayake LP, MacFarlane TW, Lamey P-J, Ferguson MM (1986).  
A comparison of oral rinse and imprint sampling techniques for the detection of yeast, coliform and *Staphylococcus aureus* carriage in the oral cavity. *J Oral Pathol* 15: 386-388
56. Schebesch C, Kodelja V, Müller C et al. (1997).  
Alternatively activated macrophages actively inhibit proliferation of peripheral blood lymphocytes and CD4<sup>+</sup> T cells in vitro. *Immunology* 92: 478-486
57. Schlegel Gómez R, Langer P, Pelka M, Driesch P von den, Johannessen AC, Simon M Jr (1995).  
Variational expression of functionally different macrophage markers (27E10, 25F9, RM3/1) in normal gingiva and inflammatory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 22: 341-346
58. Scully C, Carrozzo M (2008).  
Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46: 15-21

59. Silness J, Loe H (1964).  
Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 22: 121-135
60. Sorg C (1991).  
Macrophages in acute and chronic inflammation. *Chest* 100 (3 Suppl): 173S-175S
61. Steele C, Leigh J, Swoboda R, Fidel PL Jr (2000).  
Growth inhibition of *Candida* by human oral epithelial cells. *J Infect Dis* 182: 1479-1485
62. Steinbakk M, Naess-Andresen C-F, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK (1990).  
Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet* 336: 763-765
63. Sugiyama M, Bhawal UK, Dohmen T, Ono S, Miyauchi M, Ishikawa T (2003).  
Detection of human papillomavirus-16 and HPV-18 DNA in normal, dysplastic, and malignant oral epithelium. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95: 594-600
64. Swift JC, Rees TD, Plemons JM, Hallmon WW, Wright JC (2005).  
The effectiveness of 1 % pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. *J Periodontol* 76: 627-635
65. Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W (1992).  
Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 21: 456-458
66. Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C (2003).  
Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide: a 2-year follow-up. *J Oral Pathol Med* 32: 315-322
67. Thongprasom K, Chaimusig M, Korkij W, Sererat T, Luangjarmekorn L, Rojwattanasirivey S (2007).  
A randomized-controlled trial to compare topical cyclosporin with triamcinolone acetonide for the treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 36: 142-146
68. Thornhill MH (2001).  
Immune mechanisms in oral lichen planus. *Acta Odontol Scand* 59: 174-177

69. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED (2003).  
Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95: 291-299
70. Topoll HH, Zwadlo G, Lange DE, Sorg C (1989).  
Phenotypic dynamics of macrophage subpopulations during human experimental gingivitis. *J Periodontol Res* 24: 106-112
71. Trampisch HJ, Windeler J (1997).  
*Medizinische Statistik*. Berlin: Springer, 48-50
72. Tyldesley WR (1974).  
Oral lichen planus. *Br J Oral Surg* 11: 187-206
73. Tyldesley WR, Field EA (1995).  
*Oral Medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 105-109
74. Vesper M, Riethdorf S, Christoph E, Ruthke A, Schmelzle R, Löning T (1997).  
Nachweis humaner Papillomavirus (HPV)-DNA bei oraler Manifestation von Lichen planus. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1: 146-149
75. Voûte ABE, Schulten EAJM, Langendijk PNJ, Kostense PJ, Waal I van der (1993).  
Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75: 181-185
76. WHO Collaborating centre for oral precancerous lesions (1978).  
Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 46: 518-539
77. WHO International histological classification of tumours (1997).  
Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. 2nd ed. Berlin: Springer, 30
78. Wilson E (1869).  
On leichen planus. *J Cutan Med Dis Skin* 3: 117-132
79. Yoke PC, Tin GB, Kim MJ et al. (2006).  
A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102: 47-55

80. Yui S, Nakatani Y, Mikami M (2003).  
Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull* 26: 753-760
81. Zaumseil R-P, Fuhrmann H, Kecskés A, Täuber U, Töpert M (1993).  
Methylprednisolonaceponat (Advantan®) – eine effektive und nebenwirkungsarme topische Kortikoidtherapie. In: Macher E, Kolde G, Bröcker EB (Hrsg.) *Jahrbuch der Dermatologie* 1992/1993. Zülpich: Biermann, 247-263
82. Zwadlo G, Schlegel R, Sorg C (1986).  
A monoclonal antibody to a subset of human monocytes found only in the peripheral blood and inflammatory tissues. *J Immunol* 137: 512-518
83. Zwadlo G, Voegeli R, Schulze-Osthoff K, Sorg C (1987).  
A monoclonal antibody to a novel differentiation antigen on human macrophages associated with the down-regulatory phase of the inflammatory process. *Exp Cell Biol* 55: 295-304
84. Zwadlo G, Bröcker E-B, Bassewitz D-B von, Feige U, Sorg C (1985).  
A monoclonal antibody to a differentiation antigen present on mature human macrophages and absent from monocytes. *J Immunol* 134: 1487-1492
85. Zwadlo-Klarwasser G, Bent S, Schmutzler W (1991).  
Comparison of dermal and systemic application of glucocorticoids on the RM 3/1 + macrophage in human blood. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 94: 278-279
86. Zwadlo-Klarwasser G, Hamann W, Flöter A, Schmutzler W (1995).  
New anti-inflammatory proteins secreted by human glucocorticoid-treated macrophages. *Int Arch Allergy Immunol* 107: 430-431
87. Zwadlo-Klarwasser G, Neubert R, Stahlmann R, Schmutzler W (1992).  
Influence of dexamethasone on the RM 3/1-positive macrophages in the peripheral blood and tissues of a New World monkey (the marmoset *Callithrix jacchus*). *Int Arch Allergy Immunol* 97: 178-180
88. Zwadlo-Klarwasser G, Bent S, Haubeck H-D, Sorg C, Schmutzler W (1990).  
Glucocorticoid-induced appearance of the macrophage subtype RM 3/1 in peripheral blood of man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 91: 175-180

### 13 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Reichart, der als Doktorvater und wissenschaftlicher Leiter der Studie die Arbeit betreute, gilt mein besonderer Dank. Für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die stete Unterstützung in allen Studienphasen, die Expertise und für die Geduld möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Frau Dr. Riße und Frau Schwintzer danke ich ganz herzlich für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Erstellung der Rezeptur und für die Herstellung der Mundspüllösung sowie die vielen pharmakologischen Tests.

Ebenso herzlich bedanke ich mich bei Frau Dr. Fietze für die hilfreiche Unterstützung bei allen immunhistologischen Arbeiten und Fragen.

Allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, danke ich vielmals für ihre Bereitschaft, dass sie die studienbedingten Mühen auf sich genommen haben, für ihre Mitwirkung und große Zuverlässigkeit, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Vielmals danke ich Herrn Prof. Dr. Wernecke für die biometrische Studienplanung und statistische Beratung des klinischen und immunhistologischen Teils.

Frau Dr. Wegner gilt mein überaus herzlicher Dank für die immer lebenswerte und ausgezeichnete Unterstützung bei der statistischen Auswertung, die mir half, auch statistisch schwere Stunden zu überstehen.

Bei Herrn Prof. Dr. Skarabis möchte ich mich für seine überaus wertvolle methodisch-statistische Beratung und Hilfestellung zum Kapitel über die Bewertung aus Patientensicht bedanken.

Meiner Mutter, Frau Dr. Gudrun Bethke, gebührt mein innigster Dank für die immerwährende Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Henriette, meiner Nichte, sei für die moralische Unterstützung und die Aufmunterungen von Herzen gedankt.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **15 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet habe. Die Arbeit stellt weder im Ganzen noch in Teilen eine Kopie anderer Arbeiten dar. Die genutzten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und die verwendete Literatur sind vollständig angegeben.

Berlin, den 12.02.2008

Gösta Bethke