

Aus der Klinik für
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Bereich Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Orale Applikation von Morphin zur Wundheilung und Schmerzlinderung bei
Patienten mit erosivem und/oder ulzerativem Oralen Lichen Planus**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Cynthia Schramm
aus Lutherstadt Wittenberg

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhalt

1	Zusammenfassung	1
2	Abstract	3
3	Einleitung	5
3.1	Lichen planus	5
3.2	Oraler Lichen planus	5
3.2.1	Klinische Ausprägung	5
3.2.2	Ätiologie	7
3.2.3	Histologie	8
3.2.4	Symptomatik	9
3.3	Aktuelle Behandlungsmethoden des OLP	9
3.3.1	Kortikosteroide	10
3.3.2	Calcineurininhibitoren	10
3.3.3	Cyclosporine	11
3.3.4	Retinoide	11
3.3.5	Psoralen und PUVA	11
3.3.6	Weitere klinisch getestete Therapien	12
3.4	Wirkstoffklasse der Opioide	12
3.5	Opioidrezeptoren	13
4	Zielstellung	14
5	Material und Methode	15
5.1	Studiendesign	15
5.2	Ein- und Ausschlusskriterien	16
5.3	Studienpräparat	17
5.4	Randomisierung	17
5.5	Studienablauf	18
5.6	Dokumentation	20
5.7	Compliance	24
5.8	Auswertung	24
6	Ergebnisse	26
6.1	Patientencharakteristika	26
6.2	Klinisches Bild	28

6.3	Klinische Therapieergebnisse	30
6.3.1	Schmerzsensationen nach VAS	31
6.3.2	Klinisches Erscheinungsbild	34
6.3.3	Größe der klinischen Läsionen	35
6.3.4	Beurteilung der Wundheilung anhand der Fotodokumentation	37
6.4	Therapieergebnisse aus Patientensicht	39
6.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	40
6.6	Compliance	42
7	Diskussion	43
7.1	Aufbau der Studie	43
7.1.1	Patienten und Studiendesign	43
7.1.2	Vergleich zu anderen Studiendesigns	44
7.1.3	Die Verwendung von Morphinhydrochlorid	45
7.1.4	Klinische Auswertungsmethoden	47
7.2	Bewertung der Therapieergebnisse	48
7.2.1	Analgesie durch Morphin in topischer Applikation	49
7.2.2	Größenänderung und klinisches Erscheinungsbild	51
7.2.3	Behandlungsmethoden mit Morphin	52
7.2.4	Behandlungsmethoden des OLP	54
7.2.4.1	Kortikosteroide	54
7.2.4.2	Calcineurininhibitoren	55
7.2.4.3	Cyclosporine	57
7.2.4.4	Retinoide	57
7.2.4.5	Aloe vera	57
7.2.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Opioiden	58
7.3	Weitere Ergebnisse	60
7.4	Bias	61
7.5	Ausblick	62
8	Abkürzungen	63
9	Literaturverzeichnis	64
10	Eidesstattliche Versicherung	79
11	Lebenslauf	80
12	Danksagung	82

1 Zusammenfassung

Der LP ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung der Haut und Schleimhäute (OLP). Der OLP hat verschiedene Ausprägungsformen, kann asymptomatisch sein oder mit erheblichen Beschwerden einhergehen. Die Behandlung des symptomatischen OLP ist oft langwierig, von Rezidiven gekennzeichnet und nicht selten erfolglos.

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig die topische Anwendung von Morphinhydrochlorid bei Patienten mit schmerzhaftem, erosiven und/oder ulzerativen OLP untersucht. Ziel war es, offene Fragen bezüglich Wirksamkeit und kurativer Effekt von Morphinhydrochlorid auf schmerzhafte orale Läsionen in Abhängigkeit von der Opioidkonzentration zu betrachten und das Morphinhydrochlorid hinsichtlich seiner UAW'S zu untersuchen.

Hierzu wurde eine prospektive, randomisierte, dreifachblinde und placebokontrollierte Phase-II-Studie durchgeführt, bei der 45 Patienten mit gesundem Allgemeinzustand und klinisch / histologisch nachgewiesenem OLP mit Morphinhydrochlorid oder Placebo behandelt wurden. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert: 0,2%iges und 0,4%iges Morphinhydrochlorid in Glycerol oder Placebo (Glycerol mit 0,05% Koffein). Die Erstuntersuchung erfolgte an Tag null im Studienzentrum. Das jeweilige Präparat musste für die folgenden fünf Tage dreimal täglich vom Patienten selbstständig angewendet werden. Die Patienten führten mittels VAS ein Schmerztagebuch und dokumentierten lokale oder systemische UAW's. Die Läsionsgrößen und -ausprägungen wurden vor und nach der Behandlung vermerkt und fotodokumentiert. 43 Patienten konnten untersucht werden - 15 Patienten in Gruppe I (0,2%), 16 Patienten in Gruppe II (0,4%) und zwölf Patienten in Gruppe III (Placebo).

Nach der Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug sowohl auf die Schmerzlinderung als auch auf die Verringerung der Läsionsgrößen zwischen Gruppe I , II und Placebo gezeigt werden. Dies ließ darauf schließen, dass der Trägersubstanz Glycerol und dem Coffein im Placebo eine größere Bedeutung für die Heilung zukommt. Obgleich keine vollständige Remission erreicht wurde, gingen die Beschwerden und die Rötung bzw. Ulzera der betroffenen Areale durch die topische Behandlung mit Morphinhydrochlorid und Placebo zurück.

Die UAW's (Mundtrockenheit, Mundbrennen) waren gering.

Morphin und ähnliche Substanzen wurden bereits extra- und intraoral zur Schmerzlinderung eingesetzt, eine effektive Analgesie wurde in einem Großteil an

Untersuchungen nachgewiesen. In einem geringen Anteil veröffentlichter Studien konnte das Gegenteil belegt werden. Die derzeitigen Standardmedikationen aus Kortikosteroiden wurden noch nicht als optimale Behandlungsmethode deklariert. Alle weiteren Therapieansätze mit z.B. Calcineurininhibitoren, Cyclosporinen und Retinoiden stellen nicht zufriedenstellende Alternativen dar. Die Ergebnisse vorliegender Studie lassen darauf schließen, dass lokal appliziertes Morphinhydrochlorid in den hier angewendeten Konzentrationen und dem Anwendungszeitraum keine klinisch relevante Alternative zu den heutigen Standardmedikationen darstellt.

2 Abstract

LP is a chronic inflammatory disease with an autoimmune background, affecting the skin and mucous membranes (OLP). The OLP has various manifestations, maybe asymptomatic or associated with significant discomfort. The treatment of symptomatic OLP is often prolonged, characterized by recurrent and often unsuccessful.

In the present study, the topical application of morphine hydrochloride in patients with painful, erosive and / or ulcerative OLP was first investigated. The aim was to consider questions regarding efficacy and curative effect of morphine hydrochloride on painful oral lesions, depending on opioid concentration and to investigate the morphine hydrochloride in terms of adverse events.

Therefore a prospective, randomized, triple-blinded and placebo-controlled phase-II-trial was conducted. 45 healthy patients with clinical / histologically confirmed OLP were treated with morphine hydrochloride or placebo. The patients were randomized into three groups: 0.2% and 0.4% morphine hydrochloride in glycerol or placebo (glycerol with 0.05% caffeine). The initial examination was performed on day zero at the study center. The preparation had to be applied independently for the following five days three times a day by the patient. The patients filled in a pain diary by means of VAS and documented local and systemic adverse effects. The dimensions and shaping of the lesions were measured and documented with photos at the beginning and end of treatment.

43 patients were included - 15 patients in group I (0.2 %), 16 patients in group II (0.4%) and twelve patients in group III (placebo). After the evaluation, no statistically significant difference could be shown with respect to both the relief of pain and the reduction of the lesion between group I, II and placebo.

This suggested that the carrier substance glycerol and the caffeine in the placebo have a certain benefit on wound healing. Although no complete remission was achieved , the discomfort and reduction of lesion size decreased by topical treatment with morphine hydrochloride and placebo.

Only minor adverse events have been reported (dry mouth, burning sensation).

Morphine and similar substances have been used extra- and intraoral for pain relief, an effective analgesia was detected in a majority of studies. In a small number of published studies, the opposite was proved. The current standard of corticosteroids have not been declared as the optimal method of treatment. All other treatment strategies such as calcineurin-inhibitors, cyclosporine and retinoids don't represent satisfactory

alternatives. The results of this study suggest that locally applied morphine hydrochloride in the applied concentrations and application period isn't a clinically relevant alternative to the current standard medications.

3 Einleitung

3.1 Lichen planus

Der Lichen planus (LP) wurde erstmalig 1869 von Erasmus Wilson beschrieben. Der LP ist eine immer wiederkehrende, juckende, chronisch entzündliche Erkrankung der Haut und der Schleimhäute. Er ist mit einer Prävalenz von ein bis zwei Prozent in der adulten Bevölkerung [10] weit verbreitet und gekennzeichnet durch kleine, polygonal begrenzte, rötlich-livide, flache Papeln, die konfluieren können und große, schuppige Areale bilden [106]. Am häufigsten betroffen sind die Beugeseiten der Handgelenke, der Unterarme, wie auch der Unterschenkel, der Körperstamm, die Genitalien [22] und oft die Mundschleimhaut [16]. Der Lichen kann ebenso den Larynx [102], den Ösophagus [49], die Nägel [124], die Kopfhaut [82] und auch die Konjunktiven der Augen [83] befallen.

3.2 Oraler Lichen planus

Die orale Erscheinungsform, Oraler Lichen planus (OLP), zeigt meist eine eindeutige Morphologie sowie auch charakteristische Lokalisationen in der Mundhöhle. Der OLP lässt sich definieren als eine nicht kontagiöse, entzündlich papulöse Dermatose mit einem chronischen oder subakuten Verlauf. Der OLP ist eine relativ häufig auftretende Erkrankung, die je nach Bevölkerungszusammensetzung eine Prävalenz zwischen 0,1 bis vier Prozent (%) aufweist [10, 101]. Ein isolierter OLP betrifft mit einer Häufigkeit von bis zu 60 % das weibliche Geschlecht [27, 137] im Alter zwischen 30 und 60 Jahren [79, 137], wobei die Prävalenz zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr bei Männern höher liegen kann [10]. Der OLP wird nicht selten begleitet von Läsionen des LP außerhalb des Mundes, ein bis fünf % der Patienten mit OLP können auch kutane Läsionen aufweisen [10, 37]. Dagegen haben bis zu 77 % der Patienten mit kutanem LP auch OLP [6].

3.2.1 Klinische Ausprägung

Vielerlei Ausprägungsformen des OLP konnten bisher beschrieben werden. Die häufigste, klinisch manifeste Ausprägungsform ist der retikuläre OLP. Er ist gekennzeichnet durch zahlreiche weiße, nicht abwischbare Streifen, die sogenannten "Wickham-Striae". Diese können feine netz- oder ringförmige Verzweigungen bilden. Retikuläre Läsionen kommen häufig isoliert, bevorzugt bilateral und symmetrisch vor, sind zumeist nicht schmerzhaft und deshalb oft unentdeckt [39].

Der plaqueförmige OLP zeichnet sich durch flache bis leicht erhabene, unregelmäßig begrenzte Epithelverdickungen aus. Er kann auch größere Ausmaße annehmen. Diese Form kommt hauptsächlich auf der Zunge vor.

Ein papulärer OLP ist eine relativ seltene Erscheinungsform und imponiert durch leicht erhabene Knötchen, die diffus verteilt oder an einer Stelle gehäuft auftreten.

Weißer Streifen auf gerötetem Grund sind Merkmal des erythematösen (früher: atrophischen) OLP. Hierbei wechseln sich stark keratinisierte Areale mit atrophierten ab. Immer wieder auftretende Beschwerden sind Mundbrennen und erhöhte Empfindlichkeit der Schleimhäute.

OLP der erosiven Form ist unregelmäßig begrenzt und hat häufig eine pseudomembranöse Fibrinabdeckung. In den Randbereichen können sich ausstrahlend retikuläre Zeichnungen befinden. Er ist zumeist schmerzhaft und Patienten reagieren vor allem auf scharfe Speisen, verschiedene Zitrusfrüchte oder heiße Getränke mit Schmerzempfindungen. Diese können so heftig ausfallen, dass die Patienten das Kauen oder Schlucken vermeiden möchten.

Die seltene Form des bullösen OLP imponiert durch Bläschenbildung auf gerötetem Grund, wobei die fragilen Bläschen in der Mundhöhle nicht lang bestehen. Durch Mikrotraumata und den permanenten Speichelfluss platzen diese und hinterlassen schmerzhaft, zum Teil mit Fibrin bedeckte Erosionen oder Ulzera [122].

Andreasen beschrieb 1968 diese sechs klinischen Formen des OLP [7], die entweder isoliert oder kombiniert auftreten können. Seit 1988 wird zusätzlich die ulzerative Form unterschieden [122]. Der ulzerative Typ ist gekennzeichnet durch flächenhafte, mit Fibrin bedeckte Ulzerationen auf meist gerötetem Grund.

Über die bevorzugten Lokalisationen des OLP gab es bereits viele Untersuchungen. Am häufigsten war er mit 52 bis 92 % eindeutig am Planum buccale zu diagnostizieren. Es folgten die Zunge mit zehn bis 50 %, die Gingiva mit 13 bis 27 %, die Lippen mit sechs bis 17 % und der Gaumen mit ein bis acht % [2, 10, 12].

Beim OLP ist von einem Risiko der malignen Transformation zum oralen Plattenepithelkarzinom auszugehen. Der OLP wurde zu den präkanzerösen Konditionen der Mundschleimhaut eingereiht. Gandolfo et al. konstatierten, dass das Risiko für das Entstehen eines solchen Plattenepithelkarzinoms unabhängig von der Art des OLP und der angewandten Therapie ist [45]. Untersuchungen zeigten, dass Patienten mit OLP mit einer Prävalenz von 0,04 bis 1,74 % ein Plattenepithelkarzinom entwickelten [38, 71, 127]. Vor allem vom erosiven und ulzerativen OLP aller

Lokalisationen (Prävalenz 0,4-3,3%) [95, 101] und vom plaqueförmigen OLP der Zunge geht die Gefahr der malignen Transformation aus [20].

3.2.2 Ätiologie

Obwohl die Ursache des OLP noch nicht gesichert ist, wird er häufig mit einem immunologisch übermittelten Prozess in Zusammenhang gebracht, wobei eine Störung der zellvermittelten Immunreaktion eine maßgebliche Rolle spielt.

Beobachtungen haben nahegelegt, dass CD8-positive T-Zellen, also zytotoxische T-Zellen, sich spezifisch gegen Keratinozyten an der Basalmembran richten und deren programmierten Zelltod erwirken [40, 55]. Ob ein Zusammenhang zwischen chronischen Lebererkrankungen, vor allem der Hepatitis-C-Infektion, und dem OLP besteht, wird kontrovers diskutiert [28]. Aktivierte CD4-positive Lymphozyten sind fähig, charakteristische proinflammatorische Zytokine wie Interferon- γ und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) auszuschütten. Dem TNF- α und auch der Matrixmetalloproteinase-9 (MMP-9) werden in der Pathogenese des OLP eine Bedeutung zugeschrieben. Ein erhöhter TNF- α -Serumspiegel trägt möglicherweise zur Apoptose der Keratinozyten bei und MMP-9 ist fähig, lokal die Basalmembran zu zerstören [117]. Autozytotoxische T-Zell-Klone, die gegen Keratinozyten gerichtet sind, deuten auf das Ausmaß der Autoimmunität und zellvermittelten Zytotoxizität des OLP hin [116]. Eine gewisse genetische Prädisposition für den OLP scheint ebenso zu existieren [55]. Es ist denkbar, dass der OLP aus einer chromosomalen Instabilität heraus entsteht [134]. Die Chronifizierung des OLP könnte seine Ursache in der Aktivierung des Entzündungsmediators Faktor κ -B (F κ -B) haben. Die Hemmung des Wachstumsfaktors Transforming-Growth-Factor- β (TGF- β) kann verantwortlich für die Keratinozyten-Hyperproliferation sein [59, 100].

Einige Verhaltensweisen und individuelle Umweltfaktoren können als exogene Reize zur beschleunigten Entstehung oder Exazerbation des OLP beitragen. Dazu sind spezielle Speisen, Früchte und Getränke [38], scharfe Zahnkanten, insuffiziente Kronenränder, schlecht sitzende Prothesen und ebenso eine unzureichende Mundhygiene mit dentaler Plaque sowie Zahnstein [71] zu zählen. Stress und Angstzustände können ähnlichen Effekte erzielen [12, 38]. Auch die Menopause der Frau oder ein allgemein kompromittierender Gesundheitszustand können sich mit negativem Einfluss auf das Stadium des OLP auswirken [1]. Patienten mit Grunderkrankungen wie Diabetes [12] und mit Autoimmunerkrankungen wie

Neurodermitis, Hashimoto-Thyreoiditis, Polyarthritits oder auch Colitis ulcerosa [77] sind mit einer höheren Prävalenz für das Auftreten des OLP belastet. Es wird spekuliert, ob verschiedene Viren die Bildung eines LP oder OLP unterstützen. In Betracht gezogen wurden Herpesviren, Humane Papillomaviren, HIV und Hepatitisviren [70].

Vom OLP abzugrenzen sind die oralen lichenoiden Reaktionen (OLR). Sie können verschiedene Ursachen oder auslösende Faktoren haben. Diese Läsionen sind sowohl klinisch als auch histopathologisch nicht von einem OLP zu unterscheiden. Nachfolgend sind die möglichen Ursachen einer solchen OLR aufgeführt.

- Kontakt der Schleimhaut mit zahnärztlichen Restaurationen (Amalgam [101], Gold [32], Kunststoff [68])
- Einnahme zahlreicher Medikamente, zum Beispiel ACE-Hemmer, β -Blocker, Tetracyclin, Nichtsteroidale Antirheumatika, Sulfonylharnstoffe u.a. [92, 101]
- nach Knochenmarktransplantation während einer Graft-versus-Host-Disease [70]

3.2.3 Histologie

Obwohl der OLP in seiner klinischen Ausprägung charakteristische Merkmale aufzuweisen hat, ist eine Biopsie und histopathologische Untersuchung zur Absicherung der klinischen Diagnose oder zum Ausschluss von Dysplasien oder von Malignität indiziert. Histologisch kann der OLP eindeutig diagnostiziert werden, durch

- dichtes, bandartiges Lymphozyteninfiltrat unter der Basalmembran, hauptsächlich bestehend aus CD8-positiven, zytotoxischen T-Zellen
- auffällige Basalzelldegeneration mit Apoptosen
- Vakuolige Degeneration der basalen Epithelzelllagen (Liquefaktion)
 - ➔ Hierdurch sind Spaltbildungen (Max-Joseph'sche Räume) bis hin zur subepithelialen Blasenbildung (Lichen planus bullosus) möglich.
 - ➔ Bildung von Kolloidkörperchen (Civatte-Bodies)

In einigen Fällen ist in der Nähe der Basalmembran reichlich Fibrinogen aufzufinden. In allen Schichten des Epithels sind vereinzelte Lymphozyten nachzuweisen. Akanthose und die typische Sägezahnform der Reteleisten tritt vorwiegend bei länger andauernden, retikulären Formen auf. Weiße Läsionen zeigen überwiegend Parakeratose oder Hyperorthokeratose. Bei atrophischen und erosiven Läsionen erfährt

das Epithel eine Umwandlung. Es kommt zur Dickenabnahme und Abflachung des Epithels.

3.2.4 Symptomatik

Beim OLP handelt es sich um ein chronisches Leiden mit einer mehrjährigen Krankheitsdauer. Innerhalb dieser kann der OLP spontan, oft unabhängig von erkennbaren Einflüssen, symptombehafet als auch beschwerdefrei auftreten und wieder abklingen oder völlig zurückgehen. Diese Spontanremissionen sind eher bei retikulären oder plaqueförmigen Läsionen zu erwarten und liegen bei weniger als 20% [122]. Einige Patienten berichten von einer gewissen Rauheit der Mundschleimhaut und von einer gesteigerten Empfindlichkeit der Mundschleimhaut gegenüber Wärme, würzigen Nahrungsmitteln oder säurehaltigen Früchten [21]. Mundbrennen und Geschmacksirritationen sind häufig erwähnte Begleiter des OLP. López-Jornet et al. stellten Untersuchungen im Hinblick auf die Lebensqualität bei Patienten mit OLP an. Sie konnten zeigen, dass durch den OLP psychisches Unbehagen entstehen kann, die soziale Kontaktfreudigkeit leidet oder auch Handicaps in täglichen Aktivitäten auftreten können [73]. Nicht selten trägt die Angst davor, ein Karzinom zu entwickeln zur Notwendigkeit psychologischer Unterstützung bei.

3.3 Aktuelle Behandlungsmethoden des OLP

Bis heute kann der OLP aufgrund seines komplexen Charakters nicht vollständig geheilt werden [120]. Gegenwärtig sind wenige, erfolgsversprechende Methoden verfügbar, bestehende Symptome zu mildern, um so die Lebensqualität für die betroffenen Patienten zu verbessern und den OLP in seiner Ausprägung zu kontrollieren. Diese therapeutischen Interventionen sind unspezifisch und auf die Behandlung von Symptomen ausgerichtet [2]. Initial sollten mögliche Reizfaktoren eliminiert oder vermindert werden. Dazu zählen eine von Patientenseite aus gute individuelle Mundhygiene und das Vermeiden säurehaltiger, scharfer und stark gewürzter Nahrungsmittel [4]. Der Zahnarzt sollte bei Patienten mit OLP verstärkt auf die Beseitigung von scharfen Kanten, Rauigkeiten an dentalen Restaurationen und schlecht sitzendem Zahnersatz achten [4]. Außerdem sollten nur schmerzhaft Formen des OLP medikamentös behandelt werden [39]. Die regelmäßige drei- bis sechsmonatige Kontrolle der Mundschleimhaut durch den Zahnarzt muss eingehalten werden. Es ist

nicht bekannt, ob erfolgreiche Therapien ebenfalls die möglicherweise maligne Entwicklung des OLP beeinflussen können [27].

3.3.1 Kortikosteroide

Nachgewiesenermaßen scheinen topische Kortikosteroide in einem adhäsiven Medium momentan die sicherste und effizienteste Behandlungsmethode des OLP zu sein [27, 36]. Topisch angewendete Adhäsivpasten enthalten verschiedene Formen von Glukokortikoiden: Betamethasondipropionat, Triamcinolonacetonid, Fluticason, Fluocinonid, Dexamethason, Prednisolon oder Clobetasolpropionat [121]. Bei der Anwendung von topischen Glukokortikoiden sind wenige ernste unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW's) zu erwarten. Am ehesten tritt eine akute Candidiasis auf, die durch den Zusatz antimykotischer Medikamente therapiert werden kann [130]. Bislang wurde noch keine Studie publiziert, die topisch applizierte Kortikosteroide mit Placebo verglichen hat, noch einen Anhaltspunkt für deren optimale Dosierung gab [121]. Systemische Kortikosteroide wie Prednisolon sind nur bei schweren, therapieresistenten Formen des erosiven OLP [27] oder bei diffuser Beteiligung von Haut und Schleimhäuten angezeigt [71]. Nach einer Behandlungszeit von mehr als zwei Wochen können nachteilige, systemische UAW's entstehen. Dazu gehören Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Ödeme, Hypertonie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Stimmungsänderung, Muskelschwäche, "Stiernacken" und "Vollmondgesicht" [27].

3.3.2 Calcineurininhibitoren

Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus und Pimecrolimus verringern die Zytokinproduktion und hemmen die T-Zell-Proliferation. Sie gelten als wirksame Alternative, wenn topische Steroide keine heilende Wirkung zeigen [71]. Eine retrospektive Studie von 2003 hat gezeigt, dass 50 Patienten mit erosivem oder ulzerativem OLP mit Hilfe von 0,1%igem, topisch aufgetragenem Tacrolimus nach acht Wochen zu 80 % eine Besserung (40 Patienten) und zu 14% eine komplette Remission (sieben Patienten) erfuhr. Die UAW's waren ein lokal begrenztes Brennen und vorübergehende Geschmacksirritationen [53]. Tacrolimus zeigte bereits eine bedeutende, schnelle Linderung von OLP-Beschwerden [84]. Keine Studie konnte jedoch bis jetzt eine bessere Wirksamkeit von Pimecrolimus gegenüber einem Placebo nachweisen [85, 121].

3.3.3 Cyclosporine

Cyclosporine gelten nicht als das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des OLP, sondern lediglich als Alternative [71]. Sie hemmen selektiv die Proliferation und Funktion der T-Lymphozyten und führen zu einer verringerten Produktion von Interferon- γ . Es existiert ein Nachweis mittels einer kleinen Untersuchungsgruppe von 16 Patienten, bei denen Cyclosporine topisch appliziert bei achtwöchiger Anwendung effektiv zur Schmerzreduktion und zum Verringern klinischer Symptome des OLP geführt haben und dies im Vergleich zu einem Placebo [36]. Systemische Cyclosporine sind wirksam bei schwerwiegendem kutanen LP, doch wird aufgrund ihrer starken UAW's - wie Nierenschäden, Hypertonie, Tremor, Gastroenteritiden und hypertrophischer Gingivitis - von ihrem Einsatz auf der Körperoberfläche abgeraten [47].

3.3.4 Retinoide

Retinoide sind Vitamin-A-Derivate und haben antiinflammatorische Eigenschaften, vermutlich durch ihre Interaktion mit der Arachidonsäurekaskade. Sie stimulieren die Makrophagenaktivität, reduzieren das Lymphozyteninfiltrat, erhöhen die Anzahl an Makrophagen in einer OLP-Läsion und beschleunigen so den Heilungsprozess. Eine Heilung von OLP mit Retinoiden allein ist nur schwer zu erreichen [24]. Deshalb sollten sowohl topische als auch systemische Retinoide als adjuvante Therapie zu topischen Kortikosteroiden angewandt werden oder als Alternative dienen in Fällen, bei denen Kortikosteroide nicht wirksam sind [27]. Retinoide rufen auf der Haut beträchtliche Reizungen und Entzündung hervor, was auf der Mundschleimhaut in gleichem Maße erwartet werden kann [39].

3.3.5 Psoralen und PUVA

Psoralen ist eine Grundsubstanz (chemisch: Furocumarin), die in ätherischen Ölen verschiedener Pflanzenarten vorkommt und aus diesen Bestandteilen gewonnen wird. Psoralen auf die Läsionen aufgetragen macht die Haut bis zu 24h lichtempfindlicher. Auf die erkrankten Stellen der Haut oder Schleimhaut wird mehrmals täglich UV-A Licht appliziert. Die Wirksamkeit von PUVA wurde bei OLP nachgewiesen [76]. Nachteilig ist, dass es auf gesunder Haut zu einem Erythem führen kann oder in höheren Dosen Schwellung, Juckreiz und Schmerz verursacht [9]. Zudem hat UV-Licht ein bekanntes, karzinogenes Potential, sodass dessen längerfristige Anwendung in Frage zu stellen ist [71].

3.3.6 Weitere klinisch getestete Therapien

Aloe vera scheint Schmerzen im Vergleich mit Placebo zu verringern [31, 99].

Azathioprin wurde in Monotherapie als Alternative zu Steroiden [101] und in Kombination mit systemischer Prednisolontherapie verwendet [74]. Es hat starke zytotoxische und immunsuppressive Wirkungen, unterdrückt zellvermittelte und antikörpervermittelte Immunantworten. Schwerwiegendste UAW's sind induzierte Knochenmarkdepression, Thrombozytopenie, Infektanfälligkeit, Übelkeit und Erbrechen [47].

Hydroxychloroquine sind hauptsächlich in Kombination mit topischen Steroiden nützlich, die Wirkungen beider scheinen sich zu addieren. Gegenteilig ist aber bekannt, dass Antimalariamittel die Entstehung von OLR fördern [27].

Levamisol wurde als adjuvante Therapie während der systemischen Steroidbehandlung angewendet, doch ist es nicht als Monotherapeutikum einsetzbar. Untersuchungen legen nahe, dass die Wirkung auf das systemische Prednisolon zurückzuführen war [75, 80]. Die begleitenden UAW's wie Hautausschlag, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit [27, 75] und ein gelegentliches Auslösen von OLR [60] lassen einen alltäglichen Gebrauch ausschließen.

Portulak, eine Heilpflanze, die als Wildgemüse oder Unkraut wächst, enthält viele Antioxidantien und Vitamine. Annähernd 83% zeigten bei Agha-Hosseini et al. eine teilweise bis komplette Remission, 17% zeigten keine Antwort [2].

Systemisches Interferon- α wurde als Therapie getestet. Trotz der Erfolgsraten wurde ebenso berichtet, dass Interferon- α LP auslöste oder LP-Läsionen verstärkt hat [27].

3.4 Wirkstoffklasse der Opiode

Prinzipiell müssen Opiate, die aus in Schlafmohn natürlich vorkommenden Substanzen hergestellt werden, und Opiode, worunter synthetisch hergestellte Arzneimittel verstanden werden, voneinander unterschieden werden [61]. Morphin, der wirksame Bestandteil aus Opium, wurde 1804 erstmalig von Sertürner isoliert [104]. Die Firma Emmanuel Merck begann als erste 1827 mit der Morphin-Produktion [54].

Wood stellte 1855 als Erster nachweislich fest, dass Morphin schmerzlindernde Effekte hervorruft, wenn es topisch auf schmerzhafte Areale in der Peripherie aufgetragen wird [112]. Unter schmerzhaften, entzündlichen Bedingungen im Gewebe ist der antinozizeptive Effekt von lokal und systemisch applizierten Opioidrezeptor-Agonisten höher als in gesundem Gewebe.

Körpereigene Opioidpeptide, die während Stress- und Entzündungsphasen aus Entzündungszellen freigesetzt werden, können als natürliche Bindungspartner periphere Opioidrezeptoren (POR) in entzündetem Gewebe aktivieren und lösen lokal antinozizeptive Effekte aus [113]. Diese endogenen Opioidpeptide stammen von ortständigen Immunzellen, die bei einer Entzündung verstärkt in das entsprechende Gewebe migrieren [110]. Als endogene Opioidagonisten können sie dort die neurogene und Entzündung hervorrufende Antwort reduzieren, was von der Aktivität in den afferenten C-Fasern abhängt [13] und mildern den entzündlichen Schmerz durch einen peripheren Mechanismus [41]. Opioide erhöhen Kaliumströme und verringern Kalziumströme in sensorischen Nervenfasern, wobei beide Vorgänge zu einer Hemmung der neuronalen Aktivität und zu einer niedrigeren Ausschüttung von Transmittern führen. Die potente antinozizeptive Wirkung von exogenen Opioidagonisten durch die Aktivierung von Opioidrezeptoren (OR) in der Peripherie konnte bereits vor über 25 Jahren durch C. Stein [113] und andere nachgewiesen werden. Es wurden bereits zahlreiche in-vitro und in-vivo Studien über den Einfluss von Opioiden auf die Wundheilung durchgeführt [19, 90, 133]. Bisher wurden zwei Mechanismen untersucht, die die Wundheilung von Opioiden erklären. Ein Weg führt über die Stickstoffmonoxid-Synthase [90], ein weiterer liegt in der Zelldifferenzierung und -proliferation [19, 133]. Es besteht die Annahme, dass Opioide die Zellmigration beeinflussen [133].

3.5 Opioidrezeptoren

OR wurden 1973 von Pert und Snyder erstmals entdeckt [86]. 1989 konnten Goldstein und Naidu diese in drei Klassen einteilen: μ -, δ - und κ -Rezeptoren [48]. 1993 wurde von Traynor und Elliott die Existenz von μ 1-, μ 2-, δ 1-, δ 2-, κ 1a-, κ 1b-, κ 2- und κ 3- OR angenommen [125].

OR werden sowohl von zentralen und peripheren Neuronen, als auch von neuroendokrinen, Immun- und ektodermalen Zellen exprimiert [144]. Die OR werden auf peripheren sensorischen Nervenendigungen in gesundem und in entzündetem Gewebe

exprimiert [8]. Sie wurden außerhalb des zentralen Nervensystems in der Synovia [114], auf Nervenfasern der Dermis und Epidermis [108], auf Immunzellen [17] und in der Zahnpulpa [56] nachgewiesen. Humane epidermale Keratinozyten exprimieren μ -OR [18]. Diese μ -OR wurden auf peripheren Nervenendigungen der Gesichtshaut beobachtet [17].

Hinsichtlich der Art der Gewebeschädigung, deren Dauer und der Natur der schädigenden Stimuli werden drei verschiedene OR im peripheren Gewebe aktiviert [23, 112]. Nach der Synthese in dorsalen Wurzelganglien, wo die mRNA für OR in großer Menge verfügbar liegt [113], werden OR und Opioidpeptide in die peripheren Nervenendigungen primär afferenter Neurone transportiert. Das Vorhandensein einer Entzündung steigert nicht nur den axonalen Transport von OR in periphere Nervenendigungen [51], Opioid-Agonisten haben ebenso einen erleichterten Zugang zu den OR an den Nervenmembranen aufgrund einer erhöhten Durchlässigkeit des geschädigten Perineuriums, welches ansonsten für die hydrophilen Substanzen eine Diffusionsbarriere darstellt [8, 113]. Überdies ist es möglich, dass zuvor existente, möglicherweise inaktive Rezeptoren auf den Nervenendigungen einen Wandlungsprozess infolge des spezifischen Milieus der Entzündung durchlaufen und somit in einen aktiven Zustand übergehen [112]. Subkutane Entzündungen können ebenso eine Hochregulation von μ -Rezeptor-mRNA im Rückenmark und dorsalen Wurzelganglien induzieren [93].

Das System aus endogenen OR scheint gleichermaßen bei dem Prozess der Wundheilung eine nicht unwesentliche Rolle zu spielen. Poonawala et al. behandelten lokal ischämische Wunden bei Ratten mit Fentanyl, Hydromorphon und Morphin. Dabei zeigte sich, dass die Wunden sich zu 66%, 55% bzw. 42% nach einer Woche Anwendung geschlossen hatten, gegenüber 15% in der Vergleichsgruppe [90]. Die umfassende Anzahl an Untersuchungen, welche sich mit dem peripheren Opioidsystem befassen, schreiben diesem eine große Bedeutung bei der Schmerzbekämpfung zu [115].

4 Zielstellung

Die vorliegende Studie wurde initiiert, um offene Fragen bezüglich der topischen Anwendung von Opioiden zur Wundheilung und Analgesie bei schmerzhaften oralen Läsionen zu untersuchen. Die Behandlung fand statt an Patienten mit gesundem Allgemeinzustand und schmerzhaftem erosivem und/ oder ulzerativem OLP. Im

Gegensatz zu früheren Studien kam es zum Einsatz von kleineren Mengen eines Opioids, um mögliche UAW's zu vermeiden. Dennoch sollte die Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Konzentration des Morphinhydrochlorids betrachtet werden. Ziele dieser Studie waren die Untersuchung der Wirkung von Morphinhydrochlorid hinsichtlich seines kurativen Effektes auf die Läsion, auf die Schmerzlinderung und der Sicherheit bezüglich der UAW's. Es erfolgte der Vergleich mit einem Placebo. Die Beobachtung, Dokumentation und Beurteilung von UAW's der Behandlung war ebenso Aufgabe dieser klinischen Untersuchung. Gegenwärtige Behandlungsmethoden für den OLP haben keinen heilenden Charakter, sie mildern vorrangig Symptome und tragen zur Wundheilung bei.

5 Material und Methode

5.1 Studiendesign

Die klinische Studie zur vorliegenden Arbeit wurde als prospektive, randomisierte, dreifachblinde und placebokontrollierte Untersuchung durchgeführt. Es handelte sich hierbei um eine Phase-II-Studie. Anwendung fand dabei ein Morphinhydrochlorid-haltiges Präparat zur Behandlung des erosiven und/oder ulzerativen OLP, um es auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit zu untersuchen. Der Vergleich zweier unterschiedlicher Konzentrationen an Morphinhydrochlorid mit Placebo war Inhalt der Untersuchung.

Die Patientenakquirierung und Behandlung im Rahmen der vorliegenden Studie erstreckte sich im Zeitraum von März 2010 bis Dezember 2012. Die Prüfung durch die Ethik-Kommission Berlin und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn erfolgte zuvor. Es wurde der Prüfplancode 13578, die EudraCT-Nummer 2007-007011-85 und die BtM-Nummer 4574436 festgelegt. Der Antrag auf zustimmende Bewertung einer klinischen Studie von der Ethik-Kommission Berlin lag am 11. Juni 2009 vor. Am 21. Dezember 2009 erteilte die Bundesopiumstelle Erlaubnis zur Herstellung der Präparate und zur Durchführung der Studie. Für die Jahre 2010, 2011 und 2012 mussten jeweils befristete Erlaubnisse nach § 3 des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) bei der Bundesopiumstelle eingeholt werden. Halbjährlich und zum Abschluss der Untersuchungen erfolgte eine Meldung über den Betäubungsmittelbestand im Prüfzentrum nach § 18 BtMG an die Bundesopiumstelle.

5.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patientenakquirierung fand in der Abteilung für Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin (= Studienzentrum) statt. Ein- und Ausschlusskriterien bestimmten die Auswahl der Patienten.

Einschlusskriterien :

- klinisch und/oder histologisch nachgewiesener erosiver und/oder ulzerativer OLP
- American Society of Anesthesiologists - ASA (Amerikanische Gesellschaft von Anästhesiologen) Klassifikation I-II (normal, gesund bzw. minimale systemische Erkrankung, die keiner Behandlung bedarf), basierend auf der Anamnese und körperlichen Untersuchung, die im Studienzentrum durchgeführt wurden
- Alter 18-75 Jahre
- Frauen im gebärfähigen Alter sollen eine regelmäßige und konsequente Kontrazeption betreiben (erlaubte Methoden mit Pearl-Index <1: orale Kontrazeptiva, Injektion, Implantat, Hormonspirale, Vaginalring, Sterilisation, vollständige Abstinenz)
- vorhandene schriftliche Einwilligung
- Fähigkeit, sich selbst zu bewerten und über das Schmerzlevel zu berichten

Ausschlusskriterien :

- Alkoholmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit – zur Zeit der Studie
- Opioid- und Benzodiazepin- Missbrauch – lebenslang
- bekannte Überempfindlichkeit gegen Morphin
- Schwangerschaft und Stillzeit, bzw. bevorstehender Kinderwunsch
- größere renale, hepatische, kardiale Dysfunktion
- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- Diabetes mellitus (unbehandelt oder schlecht eingestellt)
- Teilnahme an anderen klinischen Studien

Die Einnahme anderer schmerzlindernder Medikamente (z.B. NSAR, ASS) während der Behandlungsphase wurde erfragt und gegebenenfalls notiert. Gleichzeitig durften keine weiteren Medikationen gegen den OLP angewendet werden. Bestehende Erkrankungen, die nicht in den Ausschlusskriterien enthalten waren, wurden dokumentiert.

5.3 Studienpräparat

Die Herstellung und Lieferung des verwendeten Prüfpräparates stellte die Apotheke der Charité - Universitätsmedizin Berlin auf Bestellung sicher. Im Studienzentrum wurde sie unter Verschluss im Betäubungsmittel-Schrank gelagert. Die Haltbarkeit des Medikamentes beschränkte sich auf vier Wochen, sodass nicht jede erstellte Randomisierungsnummer und das dazu hergestellte Medikament vergeben werden konnte.

Die Flaschen mit dem Präparat enthielten 20 ml, entweder Morphinhydrochlorid-Lösung mit 40mg Morphinhydrochlorid (0,2 %), mit 80 mg Morphinhydrochlorid (0,4 %) oder Placebo-Lösung mit 10 mg Koffein (0,05 %). Das eingesetzte Lösungsmittel war Glycerol 85 %. Die Lösung wurde in Braunglasflaschen mit Originalverschluss und Dosierspritzeinsatz abgefüllt, verblindet gekennzeichnet und die Etiketten mit einer Randomisierungsnummer versehen. Zu jeder einzelnen Flasche gehörten eine 1ml Dosierspritze und der entsprechende Notfallbrief, welcher nur dann zu öffnen war, wenn die Kenntnis der Randomisierungsnummer für die Sicherheit des Patienten unabdingbar erforderlich war.

Die Vergabe der Flaschen mit dem jeweiligen Präparat erfolgte nur durch eine Person (C. Schramm) und die Rückgabe durch die Patienten jeweils am letzten Untersuchungstag. Nach Abschluss aller 45 Untersuchungen wurde der verbliebene Inhalt der Flaschen abgewogen und die Menge dokumentiert. Zwei Personen bezeugten die darauf folgende Entsorgung der verbliebenen Präparate, sodass der Bundesopiumstelle ein Protokoll über den Verbleib vorgelegt werden konnte.

5.4 Randomisierung

An der klinischen Studie nahmen 45 Patienten teil, davon 36 Frauen und neun Männer. Diese Patienten wurden durch Randomisierung, vorbereitet von der Apotheke der Charité - Universitätsmedizin Berlin, drei Studiengruppen zugeteilt.

Die Studie wurde als Blockrandomisierung mit Blöcken à drei Patienten durchgeführt, was eine nicht vorhersehbare Verteilung der Patienten in Untersuchungs- oder Kontrollgruppe ermöglichte. Zwei Patientengruppen erhielten den Wirkstoff in jeweils unterschiedlicher Konzentration (0,2 % und 0,4%) und die dritte das Placebopräparat.

5.5 Studienablauf

Behandlungsort für die ausgewählten Patienten war die Abteilung für Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin (Studienzentrum) und die Dauer der Behandlung eines einzelnen Patienten umfasste maximal sieben Tage, wovon die Patienten sich das Präparat an insgesamt fünf Tagen selbstständig applizierten. Zur Anfangsuntersuchung an Tag null und zur Abschlussuntersuchung an Tag sechs \pm eins stellten sich die Patienten im Studienzentrum vor.

Zu Beginn wurden die Patienten an Tag null zunächst ausführlich über die Studie und deren genauen Ablauf aufgeklärt und um eine schriftliche Einverständniserklärung gebeten. Die Erstuntersuchung beinhaltete das Ausfüllen eines Schmerzfragebogens, die klinische Untersuchung und Inspektion der Mundhöhle, das Ausmessen der zu untersuchenden Läsionen mittels Markierungen auf einem Holzspatel sowie deren Fotodokumentation. Die zu untersuchende Läsion wurde in ein Schema nach Renstrup (Abb. 1) eingezeichnet und die ausgemessene Größe dokumentiert. Die Sedierungstiefe wurde nach der Ramsay-Skala (Abb. 2) beurteilt.

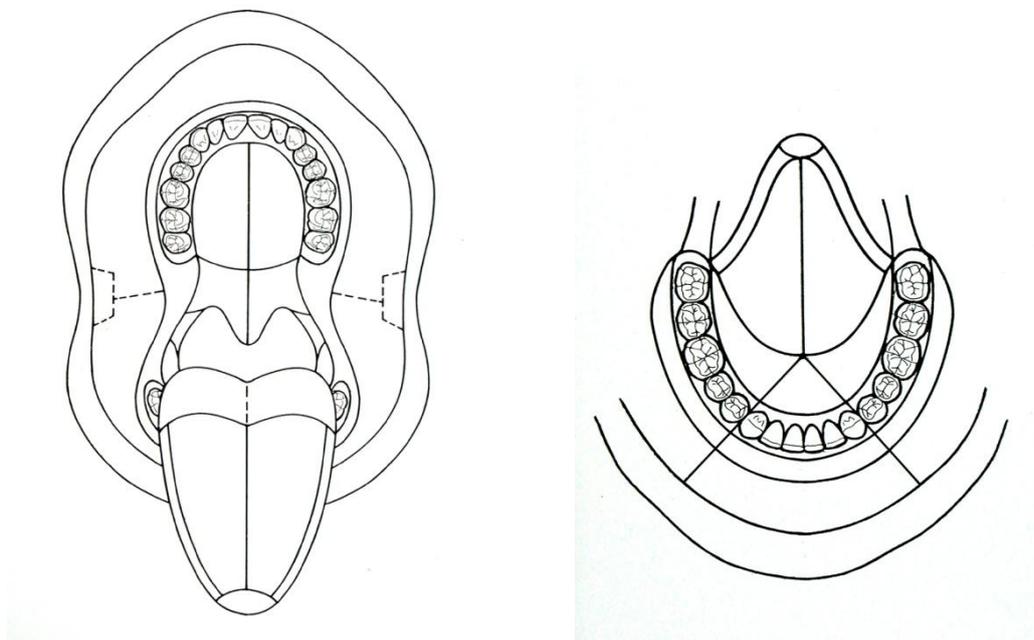


Abb. 1 Schema nach Renstrup

Wach und bewußtseinsklar	
Normaler Schlaf (leicht erweckbar)	
Milde Sedierung (= vorübergehend schläfrig, aber leicht erweckbar)	
Moderate Sedierung (= ständig schläfrig, schläft während Unterhaltung ein, aber leicht erweckbar)	
Starke Sedierung (= somnolent, schwer erweckbar)	

Abb. 2 Sedierungsscore nach Ramsay

Die Erläuterung der Führung des persönlichen Schmerztagebuches sowie die Erklärung des korrekten Gebrauch des Präparates war ebenso von Bedeutung. Die erste Applikation des Präparates mit einem Volumen zwischen 0,2 und 0,4 ml erfolgte an Tag null im Beisein der Prüffärztin, nach 15 bis 30 Minuten eine nochmalige kurze Befragung des Patienten nach seinem Wohlbefinden. Danach wurde der Patient aus der ersten Untersuchung entlassen.

An den folgenden fünf Tagen waren die Patienten verpflichtet, selbstständig das Präparat dreimal täglich (morgens, mittags, abends) auf das ausgewählte Wundgebiet topisch aufzutragen. Mit Hilfe der Dosierspritze war die Applikation von je 0,2ml bis 0,4ml möglich. Dabei sollten sie sich auf das Wundgebiet konzentrieren, die Läsion möglichst nicht mit der Zunge berühren und vor allem anschließend nur ausspucken, nicht schlucken oder ausspülen. Essen, Trinken und Rauchen war den Patienten für eine Stunde nach dem Auftragen des Präparates untersagt.

Im Verlauf der folgenden fünf Tage wurde regelmäßig mit den Patienten telefonisch Kontakt aufgenommen und dabei Schmerzempfindungen, gesundheitliches Befinden und andere relevante Vorkommnisse in Bezug auf das verabreichte Präparat erfragt. Es war Aufgabe des Patienten dreimal täglich unter Zuhilfenahme des Tagebuches mit der Visuellen Analogskala (VAS) seine Schmerzen und unerwünschten Medikamentenwirkungen vor der Medikamentenapplikation zu beurteilen und zu dokumentieren. Die VAS bestand aus einer Skala von null bis zehn, auf der der Patient sein subjektives Befinden einzuordnen hatte.

Im Falle fortbestehender Beschwerden hatten die Patienten die Möglichkeit, auf die Standardmedikation (Volon A®-Haftsalbe) zurückzugreifen.

Diese Änderung war der Prüfärztin unverzüglich mitzuteilen, da dies den Ausschluss des jeweiligen Patienten aus der klinischen Untersuchung nach sich zog. Bei anderweitig schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen oder dem reinen Wunsch des Patienten konnte die Studie für einen einzelnen Patienten abgebrochen werden. Diese Abbruchrate durfte für die gesamte Studie die zehn%-Hürde nicht erreichen (4,5 d.h. maximal vier Patienten).

Nach fünftägiger Behandlungsdauer erfolgte am Tag sechs oder sieben die Abschlussuntersuchung im Studienzentrum mit erneuter Fotografie der Läsion und deren klinischer Beurteilung. Der Patient wurde nach Nebeneffekten und Eindrücken befragt, das Studienpräparat und das persönliche Tagebuch wieder entgegengenommen. Damit war die Studienteilnahme für die Patienten beendet. Die gesamte Teilnahme an der klinischen Studie war freiwillig, es wurde keinerlei Entschädigungsaufwand erteilt.

Versicherung

Im Vorfeld der Untersuchungen erfolgte für jede/n Studienteilnehmer/in der Abschluss einer Versicherung, die zum Ausgleich eines Vermögensschadens für Gesundheitsschädigungen im Rahmen der klinischen Prüfung gehaftet hätte (HDI-Gerling Versicherung AG, Probanden-Versicherung Nr. 57 010326 03017).

5.6 Dokumentation

Fotodokumentation

Die Fotodokumentation der ausgewählten Wundregion erfolgte mit einer Canon EOS 5D (Canon Deutschland GmbH, 47807 Krefeld) zu Beginn und zum Abschluss der Studienteilnahme. Die von jedem Patienten aufgenommenen Fotos wurden verschlüsselt beschriftet und von einem unabhängigen Prüfer ausgewertet. Eine Fachzahnärztin für Oralchirurgie aus der Abteilung für Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin übernahm diese Aufgabe und bewertete nach Beendigung der Untersuchungen vergleichend die erstellten Fotos von der Ausgangssituation und dem Behandlungsende. Unter Zuhilfenahme des "clinical criteria score" von Thongprasom [119] beurteilte sie die Läsionen der Patienten (Abb. 3).

Scores	Klinische Eigenschaften
0	Keine Läsion, normale Mukosa
1	Leichte, weiße Streifung; hyperkeratotische Stellen, keine erythematösen Areale
2	Weißer Streifen mit erythematösen/ atrophischen Arealen unter einem cm
3	Weißer Streifen mit erythematösen/ atrophischen Arealen über einem cm
4	Weißer Streifen mit erosivem Areal unter einem cm
5	Weißer Streifen mit erosivem Areal über einem cm

Abb. 3 "clinical criteria score" von Thongprasom [119] für die Bewertung der OLP-Läsionen anhand von Fotos

Tagebuchdokumentation

Allen Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurde am Tag null ein persönliches Tagebuch ausgehändigt, in dem sie für den gesamten Behandlungszeitraum Schmerzempfindungen und UAW's dokumentieren sollten. Für jeden der fünf Behandlungstage gab es ein einzelnes Tagebuchblatt (Abb. 4), das vom Patienten auszufüllen war. Dreimal täglich sollte vor der Anwendung des Medikaments in die entsprechende Zeile das Befinden eingetragen werden. Jedes Tagebuchblatt enthielt die dafür notwendigen Skalen (VAS) zur Schmerzbewertung und Einschätzung der UAW's sowie die Erklärungen, die zum Ausfüllen notwendig waren.

Telefondokumentation

Das tägliche telefonische Interview der Patienten während ihrer Behandlungsphase wurde in einem Telefontagebuch festgehalten (Abb. 5). Dabei erfolgte die Befragung und Dokumentation von Schmerzzuständen nach der VAS und allen Anmerkungen der Patienten in Bezug auf Anwendung, Applikation, Vergleich mit dem Standardpräparat und der Beeinflussung der Medikamentenanwendung auf den Alltag.

Tag x

Tageszeit	Uhrzeit	Schmerzen			Nebenwirkungen					
		Wo haben Sie Schmerzen?	Wie stark ist Ihr aktueller Schmerz nach der Schmerzskala?	Bitte schlucken Sie. Wie stark ist Ihr aktueller Schmerz? (Schmerzskala)	Verspürten Sie Übelkeit seit der letzten Medikamenten-anwendung?	Fühlten Sie sich müde seit der letzten Medikamenten-anwendung?	Hatten Sie Mundtrockenheit seit der letzten Medikamenten-anwendung?	Verspürten Sie ein Brennen im Mund seit der letzten Medikamenten-anwendung?	Hatten Sie Sehstörungen oder -Beeinträchtigungen seit der letzten Medikamenten-einnahme?	Hatten Sie Verstopfungen seit der letzten Medikamenten-einnahme?
morgens										
nachmittags										
abends										

Tabelle bitte vor jeder Medikamentenapplikation ausfüllen!

Bitte nicht essen, trinken oder rauchen für 1 Stunde nach der Medikamentenapplikation!

Skala zur Schmerzbewertung

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Kein Schmerz

Stärkster vorstellbarer Schmerz

Skala zur Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Keine

Stärkste vorstellbare Wirkung

Abb. 4 Dokumentation im Patiententagebuch

1. Welche der Zahlen auf der Schmerzskala entspricht ihrem **momentanen** Schmerz?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Kein Schmerz Stärkster vorstellbarer Schmerz

2. Welche der Zahlen auf der Schmerzskala beschreibt Ihren **schlimmsten Schmerz** innerhalb der **letzten 24 Stunden**?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Kein Schmerz Stärkster vorstellbarer Schmerz

3. Welche der Zahlen auf der Schmerzskala beschreibt Ihren **geringsten Schmerz** innerhalb der **letzten 24 Stunden**?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Kein Schmerz Stärkster vorstellbarer Schmerz

4. Innerhalb der letzten 24 Stunden, wie viel **Schmerznachlass** hat das Präparat bewirkt?

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Kein Schmerz Kompletter Schmerznachlass

5. Welche der Zahlen auf der Schmerzskala beschreibt, wie sehr die Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden **folgendes** beeinflusst haben:

A. Stimmung

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Keine Beeinflussung völlige Beeinflussung

B. Schlucken

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Keine Beeinflussung völlige Beeinflussung

C. Normale Arbeit (Beruf, Hausarbeit, etc.)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Keine Beeinflussung völlige Beeinflussung

D. Schlaf

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Keine Beeinflussung völlige Beeinflussung

6. Ist alles in Ordnung mit Ihrem Präparat? (Applikation, Konsistenz, Geschmack, u. a.)

7. Führen Sie Ihr Schmerztagebuch regelmäßig? Haben Sie irgendwelche Probleme?

8. Wie finden Sie diese Behandlung im Vergleich zur herkömmlichen Medikation?

- Schlechter gleich besser

Warum?

Abb. 5 Dokumentationsvorlage für die Patientenbefragung am Telefon; für die einzelnen Behandlungstage wurde verschiedene Farben verwendet

5.7 Compliance

Die Einschätzung der Zuverlässigkeit der Patienten erfolgte anhand des Medikamentenverbrauchs. Die über die fünf Behandlungstage aus den Flaschen entnommene Medikamentenmenge diente als Maß für den tatsächlichen Medikamentenverbrauch, ohne dabei einzelne Werte als Richtwerte anzusehen, weil verschüttete oder anderweitig verbrauchte Mengen nicht erfasst werden konnten. Als weiteres Maß für die Patientencompliance wurde das Einhalten der Untersuchungstermine gewertet.

5.8 Auswertung

Zielkriterien

Das primäre Zielkriterium der Studie sollte beantworten, wie sich die klinische Wirksamkeit des Studienpräparates hinsichtlich Schmerzlinderung und Größenänderung der Läsion darstellt.

Sekundäre Zielkriterien der Studie sind der Verlauf bzw. die Veränderung der Schmerzintensität und der Größe bzw. dem Erscheinungsbild der OLP-Läsion, sowie das Auftreten und der Schweregrad von unerwünschten lokalen und systemischen Medikamentenwirkungen. Hinzu kommt der deskriptive Vergleich von Dosis und Zeitverlauf der aktuellen Standardmedikation zur Behandlung des OLP.

Nullhypothese

Bei den drei Therapien (Verum I, Verum II, Placebo) bestehen keine Unterschiede in der Veränderung der Schmerzempfindungen und der Größenänderung der Läsionen innerhalb der fünf Behandlungstage. Die Wirksamkeit der drei Therapien ist nicht signifikant unterschiedlich.

Arbeitshypothese

Die drei Behandlungsgruppen (Verum I, Verum II, Placebo) zeigen verschiedene Heilungstendenzen hinsichtlich Schmerzlinderung und Größenänderung und damit signifikant unterschiedliche Wirksamkeiten der drei Therapien.

Statistische Auswertung

Drei parallele Studiengruppen (Verum 0,2%, Verum 0,4%, Placebo) wurden miteinander verglichen. Für das primäre Ziel, der Grad der Wundheilung, waren die Sachverhalte Läsionsgrößen in cm², Ausprägung der Läsionen sowie Wundheilung anhand von Fotos zu untersuchen und ein Vergleich der Schmerzen des ersten mit dem letzten Untersuchungstag notwendig. Die Auswertung des Schmerzverlaufes nach der Visuellen Analogskala (VAS), die Geschlechter- und Altersverteilung, die Lokalisation der Läsionen sowie die Präsenz und der Schweregrad von zentralen oder lokalen UAW's waren Inhalt der sekundären Zielkriterien.

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik zur Größenänderung der Läsionen und zur Veränderung der Schmerzsensationen zwischen Tag null und Tag sechs/sieben erhoben. Außerdem wurden Gruppe I (0,2 %), Gruppe II (0,4 %) und die Placebo-Gruppe sowohl in Bezug auf Schmerz- als auch Größenveränderung verglichen. Der notwendige Test auf Normalverteilung wurde nach Shapiro - Wilk durchgeführt [105]. Weitere Berechnungen sind anhand des nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests [132], des nichtparametrischen Mann-Whitney-U- [78] und t-Tests erfolgt. Bei den vergleichenden Tests innerhalb und zwischen den Gruppen und Tagen resultierte ein p-Wert. Das Signifikanzniveau α wurde für alle Tests mit $p = 0,05$ festgelegt. Ein p-Wert $< 0,05$ impliziert, dass sich die Ergebnisse der Untersuchungen, die verglichen wurden, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent signifikant unterscheiden und diese Unterschiede nicht auf Zufall beruhen. Die Nullhypothese kann gegenüber der Arbeitshypothese abgelehnt werden [98]. Das Konfidenzintervall wurde bei 95% festgelegt. Um Zusammenhänge zwischen qualitativen Variablen darzustellen, zum Beispiel die Alters- und Geschlechtsverteilung betreffend, wurde der chi²-Test verwendet.

Die statistische Datenanalyse erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA; IBM Corp.). Eine beschreibende Auswertung wurde sowohl für die UAW's als auch für den Medikamentenverbrauch als sinnvoll erachtet.

6 Ergebnisse

6.1 Patientencharakteristika

Für die Studie wurden 45 Patienten mit dem klinischen Bild eines behandlungsbedürftigen OLP mit entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme untersucht und nach deren Zustimmung in die Studie aufgenommen sowie verblindet in die Randomisierungsgruppen eingeteilt.

Zwei Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab, jeweils aus persönlichen familiären Gründen. Die Auswertung umfasst somit alle vollständig behandelten 43 Studienpatienten (Abb. 6). Die Abbruchrate von vier Patienten wurde damit nicht erreicht.

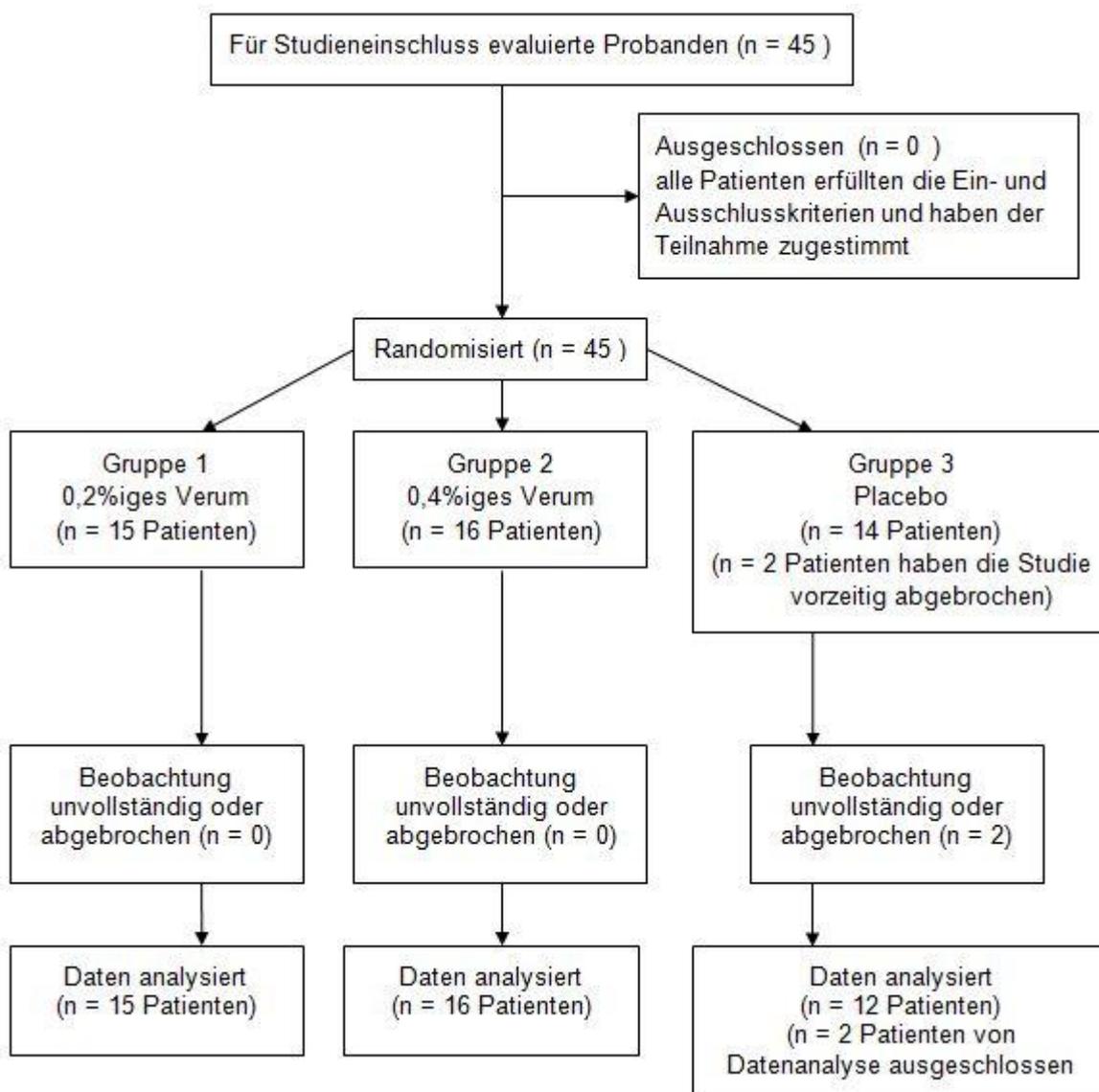


Abb. 6 Flussdiagramm der Studie

	Verum 0,2% n = 15	Verum 0,4% n = 16	Placebo n = 12
Geschlecht			
weiblich	12	12	10
männlich	3	4	2
Alter (Jahren)			
Mittelwert ± Standardabweichung	58 ± 10	60 ± 14	65 ± 8
Minimum - Maximum	38 - 73	37 - 85	48 - 76
Dermaler Lichen planus	6	7	3
Bisherige topische Glukokortikoidtherapie	11	12	10
Schmerzintensität (VAS)			
Mittelwert ± Standardabweichung	2,43 ± 1,79	2,53 ± 2,17	2,36 ± 2,80
Medianwert	3,00	2,00	2,00
Varianz	3,19	4,7	7,86
Minimum - Maximum	0 - 5	0 - 7	0 - 10
95% Konfidenzintervall			
Untergrenze - Obergrenze	1,4 - 3,46	1,33 - 3,73	0,48 - 4,25
→Normalverteilungstest Shapiro-Wilk	0,142	0,222	0,001
Größe der untersuchten Läsion in cm ²			
Mittelwert ± Standardabweichung	1,01 ± 0,62	1,68 ± 1,94	1,59 ± 2,22
Medianwert	1,00	1,10	0,88
Varianz	0,39	3,77	4,94
Minimum - Maximum	0,04 - 2,00	0,09 - 8,00	0,04 - 8,00
95% Konfidenzintervall			
Untergrenze - Obergrenze	0,67 - 1,35	0,64 - 2,71	0,18 - 3,00
→Normalverteilungstest Shapiro-Wilk	0,324	0,000	0,001

Tab. 1 Patientencharakteristika zu Studienbeginn - Tag null; deskriptive Statistik und Test auf Normalverteilung, angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung bzw. absolute Häufigkeiten

Das Durchschnittsalter aller behandelten Studienpatienten betrug 61 Jahre (37 bis 85 Jahre), wobei die Placebo-Gruppe im Mittel etwas älter war (Tab. 1). Die Altersverteilung in den drei Gruppen ist in Abb. 7 mit Medianwerten und Boxplots dargestellt. Sie unterschied sich in den drei Untersuchungsgruppen nicht signifikant ($p = 0,303$).

Die Geschlechtsverteilung betreffend erwiesen sich die Patientinnen als dominierend (79,1% weiblich, 20,9 % männlich), wobei das Verhältnis in den drei Behandlungsgruppen (Tab. 1) kaum voneinander abgewichen ist ($p = 0,861$).

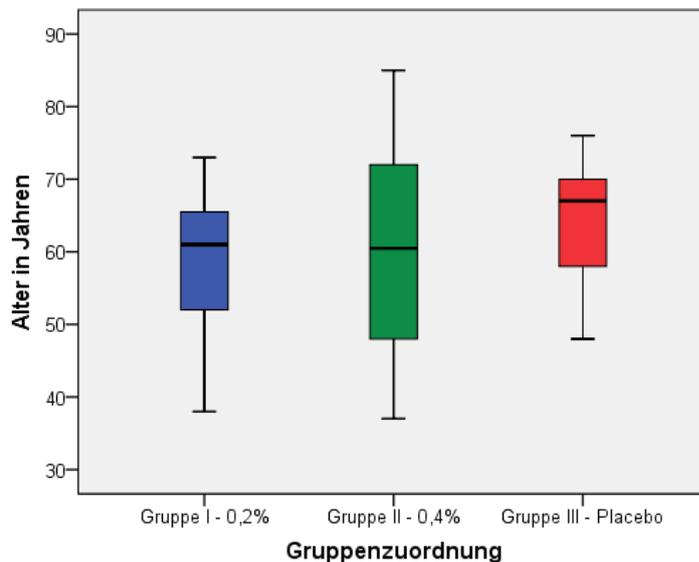


Abb. 7 Altersstruktur in den drei Therapiegruppen; Boxplots zeigen den überwiegenden Anteil an Patienten > 45. Lebensjahr

16 Patienten (37%) wiesen zusätzlich einen dermalen LP auf (Tab. 1), welcher im Studienzeitraum bestand, der für vorliegende Untersuchung nicht relevant war. 33 von 43 Patienten (77%) wurden vor der Behandlung im Rahmen der Studie bereits ein- oder mehrfach mit topischen Glukokortikoiden therapiert (Tab. 1), wobei hier auf einen entsprechenden zeitlichen Abstand zwischen der letzten Anwendung und dem Beginn der Studienteilnahme Wert gelegt wurde. Dieser Abstand musste mindestens sieben Tage betragen.

Für die Schmerzintensität und Läsionsgröße wurde eine deskriptive Statistik zur Erhebung der Mittelwerte, Medianwerte, Standardabweichungen, Varianzen und Konfidenzintervallgrenzen erarbeitet, um den Ausgangszustand zu Studienbeginn festzuhalten (Tab. 1).

6.2 Klinisches Bild

Zur Beurteilung der klinischen Formen des OLP wurde die Klassifikation von Andreasen (1968) verwendet. Im Falle, dass mehrere klinische Formen gleichzeitig anzutreffen waren, wurde eine Lokalisation mit besonders starker Ausprägung, aber räumlich klar abzugrenzender Ausdehnung als Studienregion gewählt. Die klinischen

Erscheinungsbilder und die anatomischen Regionen der beobachteten Läsionen sind nachfolgend beschrieben (Tab. 2 und 3). Anhand eines Beispiel-Fotos soll die Klassifikation einer Läsion deutlich werden (Abb. 8).

Ausprägung	Absolute Häufigkeit	Prozent %
erosiv	23	53,5
ulzerativ	6	14,0
erosiv + ulzerativ	14	32,6
<i>Gesamt</i>	<i>43</i>	<i>100</i>

Tab. 2 Ausbildungsformen des OLP der intraoral untersuchten Areale zu Studienbeginn an Tag null; absolute Häufigkeiten

Areal der Läsion	Absolute Häufigkeit	Prozent %
Wange rechts	8	18,6
Wange links	4	9,3
Wange rechts + links	1	2,3
Gingiva Oberkiefer	18	41,9
Gingiva Unterkiefer	6	14,0
Gingiva Unterkiefer + Wange rechts	3	7,0
Gingiva Unterkiefer + Wange links	1	2,3
Zungenrücken	2	4,7
<i>Gesamt</i>	<i>43</i>	<i>100,0</i>

Tab. 3 Anatomische Regionen der zu untersuchenden OLP-Läsionen zu Studienbeginn - Tag null; absolute Häufigkeiten



Abb. 8 Beispiel der klinischen Erscheinung des OLP (Randomisierungsnummer 072); ulzerativ-erosiver Lichen planus der Wangenschleimhaut mit im Randbereich plaqueförmigen Arealen

Bezüglich der bevorzugten Lokalisationen des OLP war die Gingiva mit über 55% am häufigsten in dieser Studie betroffen. Dem folgte die bukkale Mukosa mit annähernd 31% und der Zungenrücken mit nur knappen fünf Prozent. Im Rahmen der Therapie nicht beobachtete Läsionen befanden sich in zwei Fällen auf der Lippe und bei sechs Patienten am Gaumen.

6.3 Klinische Therapieergebnisse

Die angewendete deskriptive Statistik hatte zum Ziel, die wesentlichen Eigenheiten der Stichproben zusammenzufassen und in Maßzahlen bzw. Diagrammen klar und verständlich wiederzugeben. Sie untersuchte keinesfalls, ob die Unterschiede zwischen den Stichproben oder Gruppen zufälliger Natur sind oder nicht. Die analytische Statistik beschäftigte sich im Wesentlichen mit der Fragestellung der Zufälligkeit statistisch gemessener Phänomene. Es stellte sich die Frage, wie weit die gemessenen Mittelwerte vom Mittelwert der Grundgesamtheit abwichen oder ob verschiedene Stichproben trotz ihrer ermittelten Unterschiede noch zur gleichen Grundgesamtheit gehören konnten, das heißt ob die Werte der untersuchten Stichproben zufällig

aufgetreten sind oder einen normalen Zustand darstellten. Das Konfidenzintervall gab dabei eine Schwankungsbreite an, innerhalb derer sich ein wahrer Wert bewegen sollte. Der Shapiro-Wilk-Test konnte bei dem kleinen Rahmen an Stichproben eingesetzt werden, um zu überprüfen, ob eine gegebene Verteilung mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Normalverteilung abwich.

6.3.1 Schmerzsensationen nach VAS

Nach der deskriptiven Statistik für die Ermittlung von Mittelwert, Medianwert, Varianz, Standardabweichung und Konfidenzintervall für die drei Untersuchungsgruppen wurde der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung durchgeführt. Diese Berechnungen ergaben an Tag null und Tag sechs/sieben die in den Tab. 1 und Tab. 4 angegebenen Werte und Signifikanzen. Da sowohl für Tag null als auch für Tag sechs/sieben mindestens ein Wert unter dem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ lag, konnte davon ausgegangen werden, dass die Werte nicht normalverteilt sind. Daraus ergab sich die Notwendigkeit eines nichtparametrischen Tests für verbundene Stichproben. Es wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet, um die drei Gruppen auszuwerten.

	Verum 0,2% n = 15	Verum 0,4% n = 16	Placebo n = 12
Schmerzintensität (VAS)			
Mittelwert \pm Standardabweichung	1,14 \pm 2,03	1,00 \pm 1,36	1,09 \pm 1,64
Median	0,00	0,00	0,00
Varianz	4,13	1,86	2,7
Minimum - Maximum	0 - 6	0 - 4	0 - 5
95% Konfidenzintervall			
Untergrenze - Obergrenze	-0,03 - 2,32	0,25 - 1,75	-0,01 - 2,19
→ Normalverteilungstest Shapiro-Wilk	0,000	0,001	0,001

Tab. 4 Patientencharakteristika bezüglich der Schmerzintensität zu Studienende - Tag 6/7; deskriptive Statistik und Test auf Normalverteilung, angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen bzw. absolute Häufigkeiten

Nach dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben ergab sich innerhalb der Gruppe I eine Signifikanz von 0,014 und bei Gruppe II belief sich der p-Wert auf 0,007. Damit kann sowohl für Gruppe I als auch für Gruppe II die Nullhypothese abgelehnt werden. Das bedeutet, dass sich die Schmerzen innerhalb dieser beiden Gruppen zwischen Tag null und Tag sechs/sieben signifikant verändert haben. Innerhalb von Gruppe III (Placebo) hat sich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ein p-Wert von 0,105 ergeben, das heißt die Nullhypothese wurde beibehalten und die Schmerzveränderung zwischen Tag null und Tag sechs/sieben als nicht signifikant befunden.

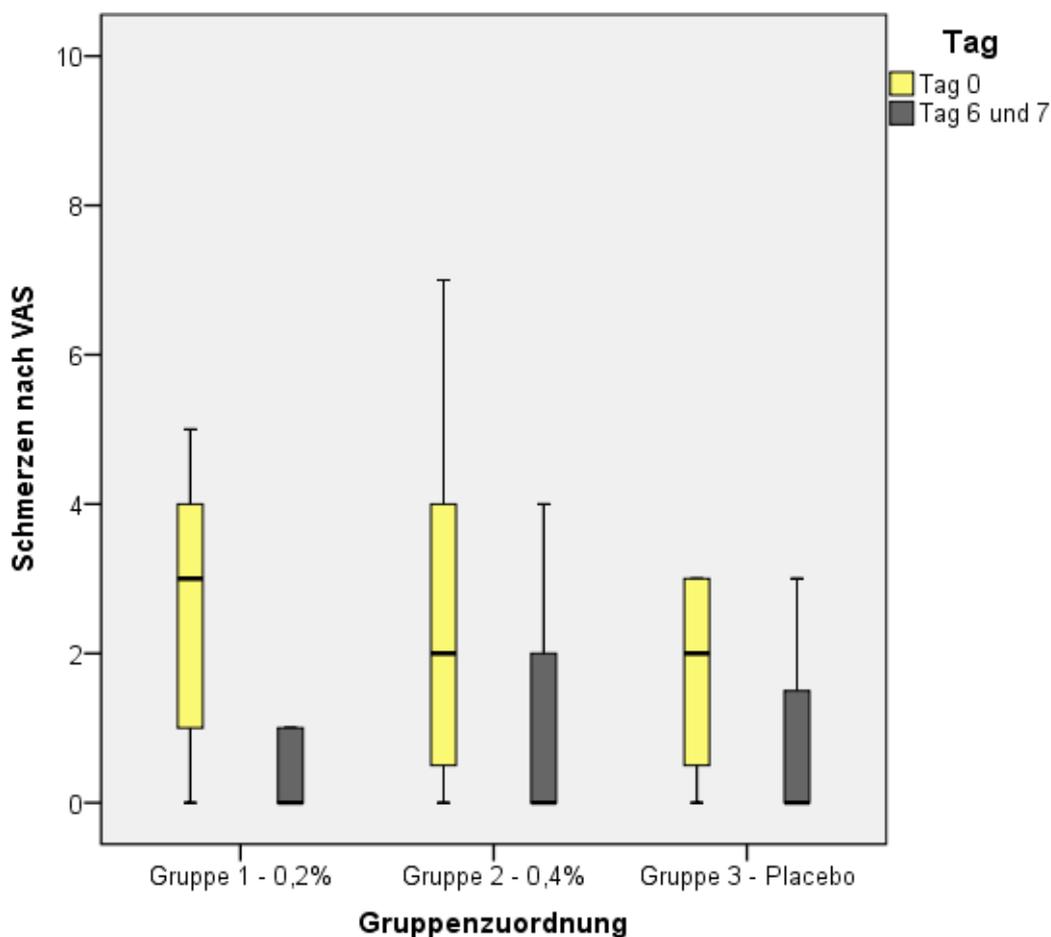


Abb. 9 Boxplot der Schmerzscores nach VAS von null bis zehn, drei Untersuchungsgruppen; dargestellt sind die Schmerzen an Tag null (Studienbeginn) und Tag sechs/sieben (Studienende); an Tag sechs/sieben konnten keine unteren Quartile oder Antennen dargestellt werden, da der VAS-Wert beim überwiegenden Anteil der Patienten null war

Zur besseren Übersicht des Schmerzverlaufs wurden zwei Grafiken (Abb. 9 und 10) erstellt, in der die Verbesserung der Schmerzempfindungen über die Behandlungstage erkennbar wird. Das deutliche Abklingen der Schmerzen über den Verlauf der Behandlung ist in allen drei Gruppen zu erkennen. In Abb. 9 wurden Medianwerte dargestellt, in Abb. 10 Mittelwerte.

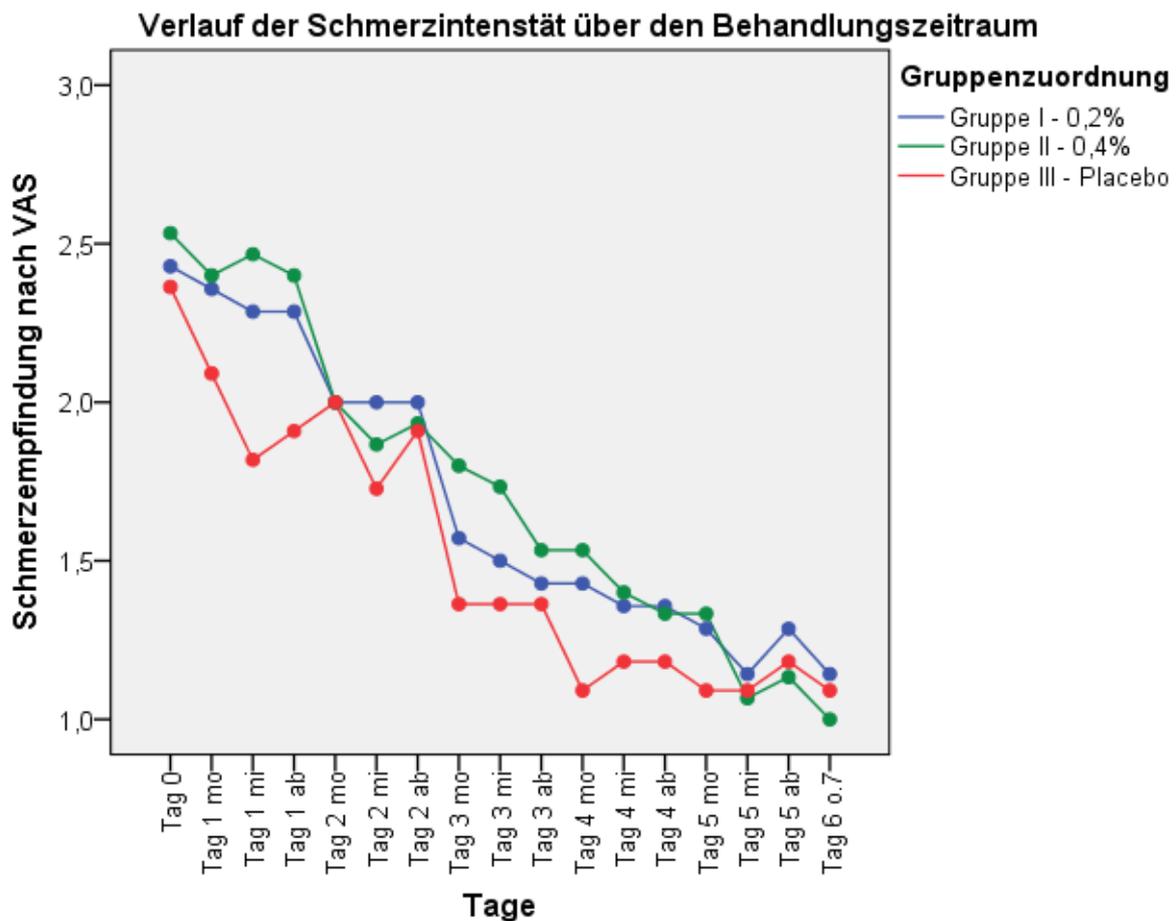


Abb.10 Profildiagramm über den Verlauf der Schmerzempfindung von Tag null bis Tag sechs/sieben; Vergleich der VAS - Mittelwerte der drei Therapiegruppen an den einzelnen Untersuchungstagen jeweils morgens (mo), mittags (mi), abends (ab)

Um eine Aussage über die Wirksamkeit des Morphinhydrochlorids bezüglich der Schmerzlinderung treffen zu können, wurden die drei Gruppen untereinander verglichen. Die Flächen unter den Linien der jeweiligen Gruppe wurden berechnet (Abb. 10). Im Vergleich aller drei Gruppen ergaben sich unter Zuhilfenahme des t-Tests für unabhängige Stichproben keine signifikanten Unterschiede (Tab. 5), damit kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.

t - Test	Vergleich zwischen		
	Gruppe 1 & 3	Gruppe 2 & 3	Gruppe 1 & 2
Signifikanz Schmerzlinderung	0,80	0,76	0,96
Signifikanz Größenänderung	0,22	0,70	0,42

Tab. 5 Signifikanzen p aus vergleichenden Tests (t- Test) zwischen den drei Untersuchungsgruppen über die Schmerzlinderung und Größenänderung von Tag null zu Tag sechs/sieben

Die Fragestellung, welche die optimale Dosis des Morphinhydrochlorids sei, die zur Schmerzlosigkeit führt, konnte nicht beantwortet werden, weil kein Vergleich unter den Verum-Gruppen statistisch signifikant ausfiel. In Hinblick auf die Konzentrationsunterschiede waren keine voneinander abweichenden Therapieerfolge bezüglich der Schmerzsensationen zwischen Verum 0,2% und Verum 0,4% und Placebo festzustellen.

6.3.2 Klinisches Erscheinungsbild

Die klinische Ausprägung der beobachteten Läsionen wurde am letzten Untersuchungstag in der Klinik dokumentiert (Tab. 6). Bei sieben Patienten konnte hierbei eine komplette Heilung diagnostiziert werden, da keine erosiven und/oder ulzerativen Areale mehr sichtbar waren. Außerdem war zu beobachten, dass bei Patienten mit mehreren OLP-Läsionen die nicht mit behandelten Stellen anderer Lokalisation nur wenig Besserung erfuhren. Die Wirkung blieb bei gezielter Applikation lokal beschränkt.

Ausprägung	Absolute Häufigkeit	Prozent %
retikulär	3	7,0
plaqueförmig	2	4,7
erythematös	2	4,7
erosiv	26	60,5
ulzerativ	3	7,0
erosiv + ulzerativ	7	16,3
<i>Gesamt</i>	<i>43</i>	<i>100,0</i>

Tab. 6 Ausbildungsformen der untersuchten Areale zu Studienende an Tag sechs/sieben; absolute Häufigkeiten

6.3.3 Größe der klinischen Läsionen

Nach dem Behandlungszeitraum von fünf Tagen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Läsionsgrößen in den einzelnen drei Therapiegruppen.

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik zu Erhebung der Mittelwerte, Medianwerte, Standardabweichungen, Varianzen und Konfidenzintervallgrenzen für Studienbeginn und -ende erarbeitet (Tab. 1 und 7).

	Verum 0,2% n = 15	Verum 0,4% n = 16	Placebo n = 12
Größe der untersuchten Läsion in cm ²			
Mittelwert ± Standardabweichung	0,70 ± 0,64	0,92 ± 0,94	0,51 ± 0,63
Median	0,50	0,88	0,22
Varianz	0,41	0,88	0,39
Minimum - Maximum	0 - 2,00	0 - 3,14	0 - 1,78
95% Konfidenzintervall			
Untergrenze - Obergrenze	0,35 - 1,05	0,42 - 1,42	0,11 - 0,91
→Normalverteilungstest Shapiro-Wilk	0,083	0,028	0,014

Tab. 7 Patientencharakteristika bezüglich der Größenänderung der OLP-Läsionen zu Studienende (Tag sechs/sieben); deskriptive Statistik und Test auf Normalverteilung, angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichungen bzw. absolute Häufigkeiten

Anhand des Tests auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk, der in mindestens einer Gruppe über dem Signifikanzniveau $p = 0,05$ lag, wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für voneinander abhängige Stichproben angewendet. Dieser ergab für alle drei einzelnen Gruppen eine Ablehnung der Nullhypothese, d.h. die beobachteten Läsionen haben sich sowohl durch das Verum 0,2% ($p = 0,043$), durch das Verum 0,4% ($p = 0,033$) als auch durch das Placebopräparat ($p = 0,028$) signifikant innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe verändert. Da in allen drei Untersuchungsgruppen eine eindeutige Tendenz hin zur Reduzierung der Größe bestand, kann von einer besseren Heilung ausgegangen werden (Abb. 11). Der Vergleich der drei Gruppen miteinander unter Anwendung des t-Tests ergab keine signifikant voneinander abweichende Wirksamkeit bezüglich der Größenänderung der Läsion (Tab. 5). Sowohl Verum als auch Placebo haben zu einer Verbesserung geführt (Abb. 11).

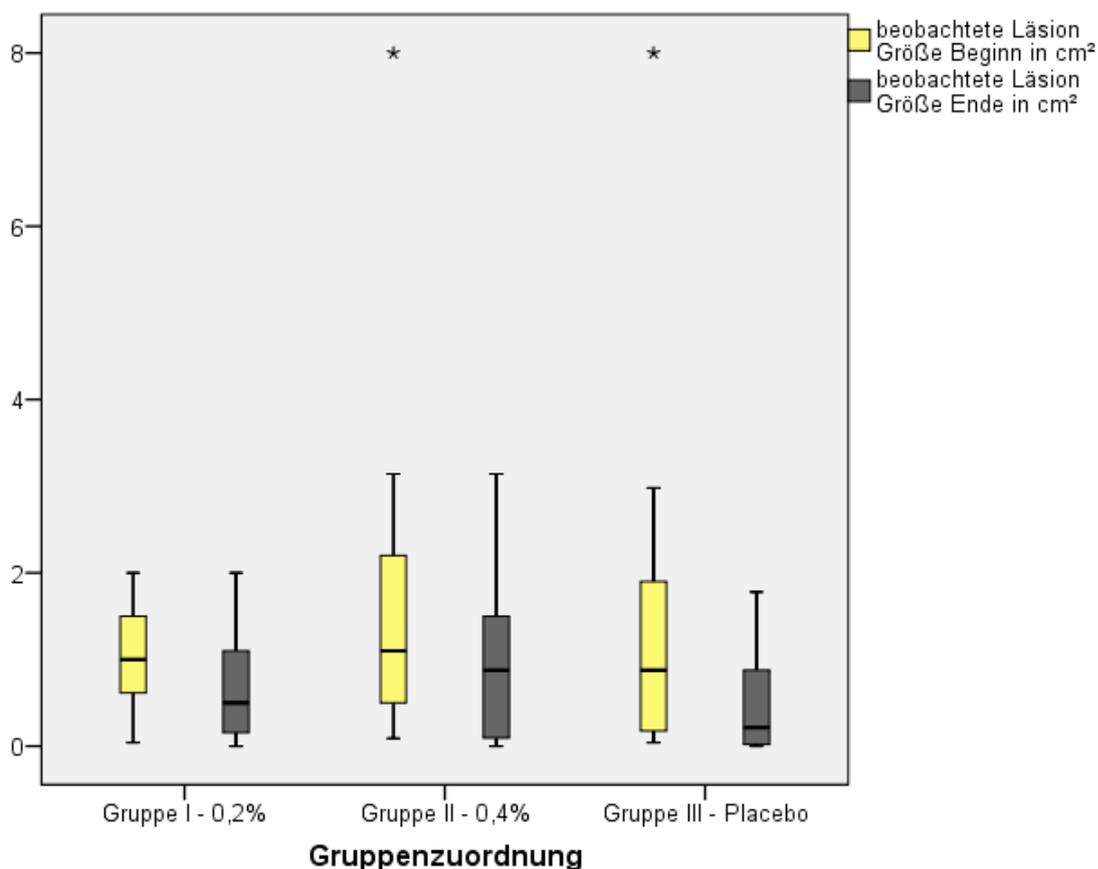


Abb.11 Boxplots der Größenausdehnung der zu beobachtenden OLP-Läsionen; Vergleich der drei Therapiegruppen zu Beginn (Tag null) und am Ende (Tag sechs/sieben) der Untersuchung; (*) sind Ausreißer = eher großflächige Läsionen

6.3.4 Beurteilung der Wundheilung anhand der Fotodokumentation

Eine unabhängige Fachzahnärztin für Oralchirurgie (R.K.) aus der Abteilung für Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin bewertete nach Abschluss aller 45 Untersuchungen die erstellten Fotos. Dazu erhielt sie jeweils zwei Fotos für jeden einzelnen der 43 behandelten Patienten. Damit sollte ein Vergleich angestellt werden zwischen dem Ausgangszustand (erstes Foto) und dem Zustand nach Therapieende (zweites Foto). Ergänzend stand ihr für die Auswertung die Kriterienskala nach Thongprasom et al. [119] zur Verfügung, die bereits im Kapitel "Material und Methode" (Abb. 3, Seite 21) beschrieben wurde. Außerdem sollte die Fachzahnärztin anhand der Fotos beurteilen, ob zum Therapieende eine Wundheilung stattgefunden hatte oder nicht. Wenn zum Therapieende ein Score von null oder eins angegeben wurde, konnte dies als Wundheilung gewertet werden. Wurde eine Bewertung zwischen Score zwei bis fünf abgegeben, war keine Wundheilung anzunehmen. Die Ergebnisse dazu sind in Tab. 8 dargestellt.

			Gruppenzuordnung			Gesamt
			Gruppe I 0,2%	Gruppe II 0,4%	Gruppe III Placebo	
Wundheilung anhand der Fotos	ja	Anzahl	4	4	6	14
		Prozent %	26,7%	25,0%	50,0%	32,6%
	nein	Anzahl	11	12	6	29
		Prozent %	73,3%	75,0%	50,0%	67,4%
<i>Gesamt</i>	<i>Anzahl</i>	15	16	12	43	
	<i>Prozent %</i>	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab. 8 Kreuztabelle zur Wundheilung anhand der Fotos; ja/nein-Entscheidung auf Grundlage des "clinical criteria score" nach Thongprasom et al. [119]

Um darzustellen wie die Fotodokumentation ausgewertet wurden und in welcher Art diese Fotografien später beurteilt wurden, sind nachfolgend drei Beispiele aufgeführt (Abb. 12 bis 14).



a



b

Abb.12 a) Randomisierungsnummer 004: weiblich, ulzerativ - erosiver OLP der rechten Wangenschleimhaut an Tag eins, Score 5
 b) 004: erosiver OLP an Tag sieben, Score 4



c



d

Abb.13 c) Randomisierungsnummer 005: männlich, ulzerativ - erosiver OLP der rechten Wangenschleimhaut mit retikulärer Zeichnung im Randbereich an Tag null, Score 5
 d) 005: erythematös - retikulärer OLP an Tag sieben, Score 3



Abb.14 e) Randomisierungsnummer 035: weiblich, erosiver OLP der Gingiva
 Regio 24/ 25 mit plaqueförmigem OLP Regio 25-27 an Tag null, Score 4
 f) 035: retikulärer - plaqueförmiger OLP Regio 24-27 an Tag sieben, Score 1

6.4 Therapieergebnisse aus Patientensicht

Objektivität zu präsentieren, ist schwierig. Die persönliche Sicht der Patienten soll berücksichtigt werden, aber dennoch wissenschaftlich nachvollziehbar in die Ergebnisse der Untersuchung eingebracht werden. Dennoch sind in dieser Studie einige Aussagen vermehrt aufgetreten, die hier Erwähnung finden sollten. Ein Großteil der Patienten hatte nach fünf Tagen Anwendung den Eindruck, dass das Medikament im Vergleich zu ihm bekannten Therapien ausreichend zur Linderung der Beschwerden war, aber keine eindeutig vorteilhaftere oder schnellere Wirkung erzielte. Viele Patienten beschrieben ein leichtes Taubheitsgefühl nach dem Auftragen, empfanden die Anwendung als angenehm und konnten sich über eine gute Handhabung des Medikamentes äußern. Vereinzelt wurde ein "seidig-weiches" Gefühl der Schleimhaut nach dem Auftragen bekundet. Der Geschmack und die Konsistenz des Studienpräparates wurde durchgehend als angenehm empfunden. Andere Patienten wiederum fiel die Schmerzeinschätzung vor allem zu Beginn schwer, da bereits über Jahre eine gewisse Gewöhnung an den vorherrschenden Schmerz eingetreten war. Schmerzen nach dem Essen beklagten 22 von 43 Patienten zu Studienbeginn. Über den gesamten Behandlungsverlauf war bei allen Patienten eine Besserungstendenz zu verzeichnen. Acht der 22 Patienten hatten am Ende der Therapie keine Beschwerden mehr beim Essen.

6.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im Rahmen der Tagebuchdokumentation hatten die Patienten die Aufgabe, das Vorkommen bestimmter UAW's zu dokumentieren und entsprechend einer VAS einzuschätzen (Abb. 4, Seite 18).

Als UAW von Morphinhydrochlorid mit der Trägersubstanz Glycerol als auch beim Placebo wurde Mundtrockenheit (Abb. 15) und kurz nach Medikamentenapplikation eintretendes Brennen (Abb. 16) der Mundschleimhaut oder der Zunge beobachtet.

Nur sporadisch anzutreffen waren allgemeine Übelkeit (Abb. 17) und ungewohnte Müdigkeit. Einmalig beschrieb ein Patient das Empfinden einer Sehstörung, konnte diese aber nicht in direkten Zusammenhang mit der Applikation unseres Medikamentes bringen. Obstipation trat nicht als UAW auf.

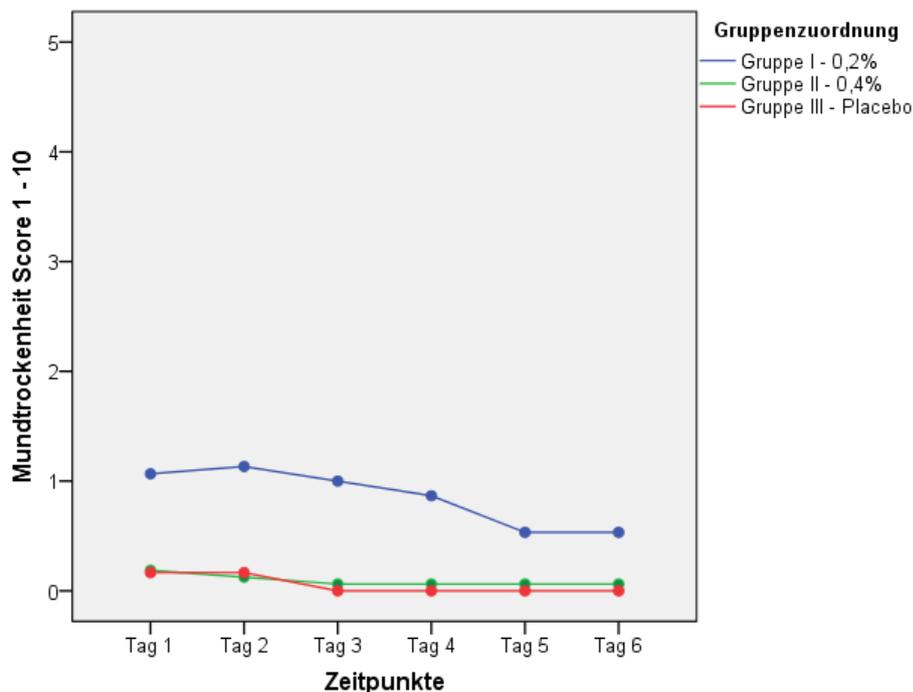


Abb.15 UAW Mundtrockenheit im Behandlungsverlauf von Tag eins bis Tag sechs/sieben; Mittelwerte je Gruppe und Tag

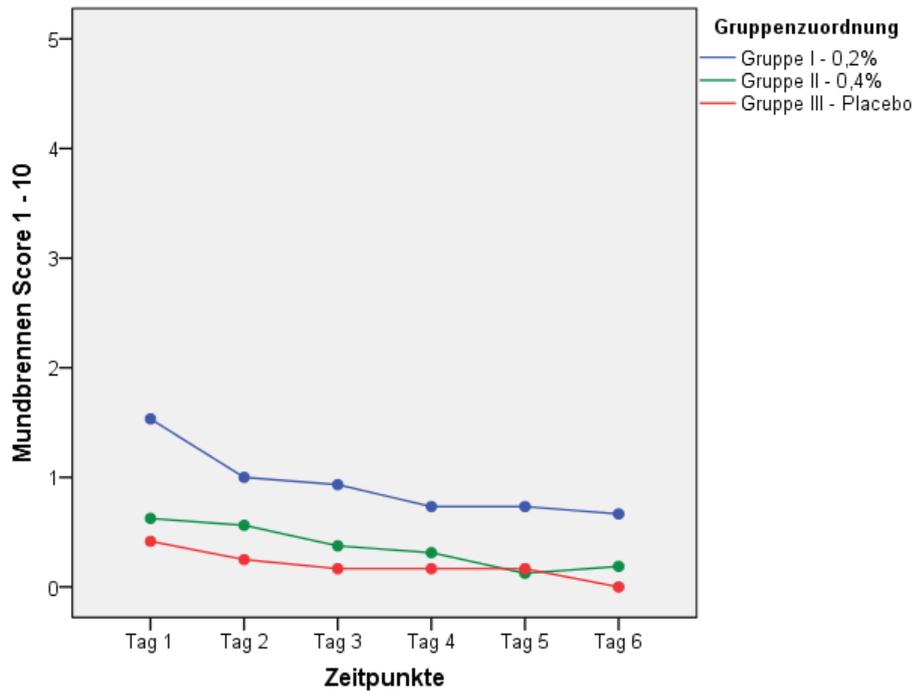


Abb.16 UAW Mundbrennen, Mittelwerte je Therapietag in den drei Gruppen von Tag eins bis Tag sechs/sieben

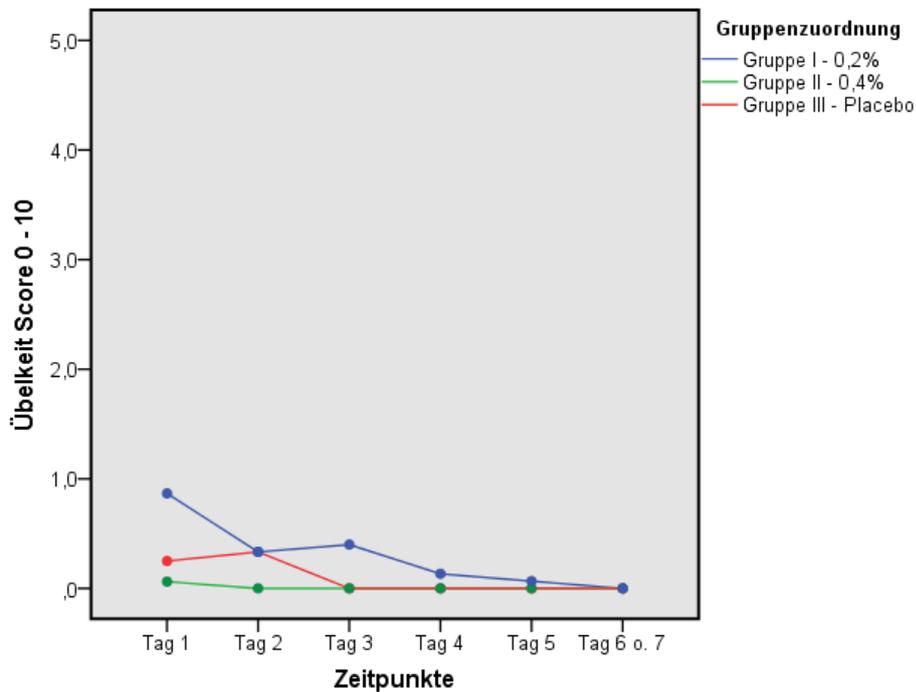


Abb.17 Übelkeit als UAW der Studientherapie, Mittelwerte in den drei Gruppen von Tag eins bis Tag sechs/sieben

6.6 Compliance

Alle 43 Patienten erschienen pünktlich zu ihren vereinbarten Terminen und waren während der Therapiephase telefonisch erreichbar und bereit, über ihren aktuellen Zustand Auskunft zu geben. Zur Beurteilung der Compliance der Patienten hinsichtlich der Therapie diente zudem der Medikamentenverbrauch. Dazu wurden die verbliebenen Mengen der ausgegebenen Präparate durch Abwiegen ermittelt (Sartorius BP 310 S, Inventarnummer: 323783 Klinikum Benjamin Franklin) und von den zuvor ermittelten Gesamtinhalten abgezogen. Somit konnte der Verbrauch der Präparate abgeschätzt werden. Die Verteilung der Verbrauchsmengen je Untersuchungsgruppe ist in Abb. 18 als Boxplot dargestellt. Zwischen den drei Therapiegruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,679$) im Medikamentenverbrauch.

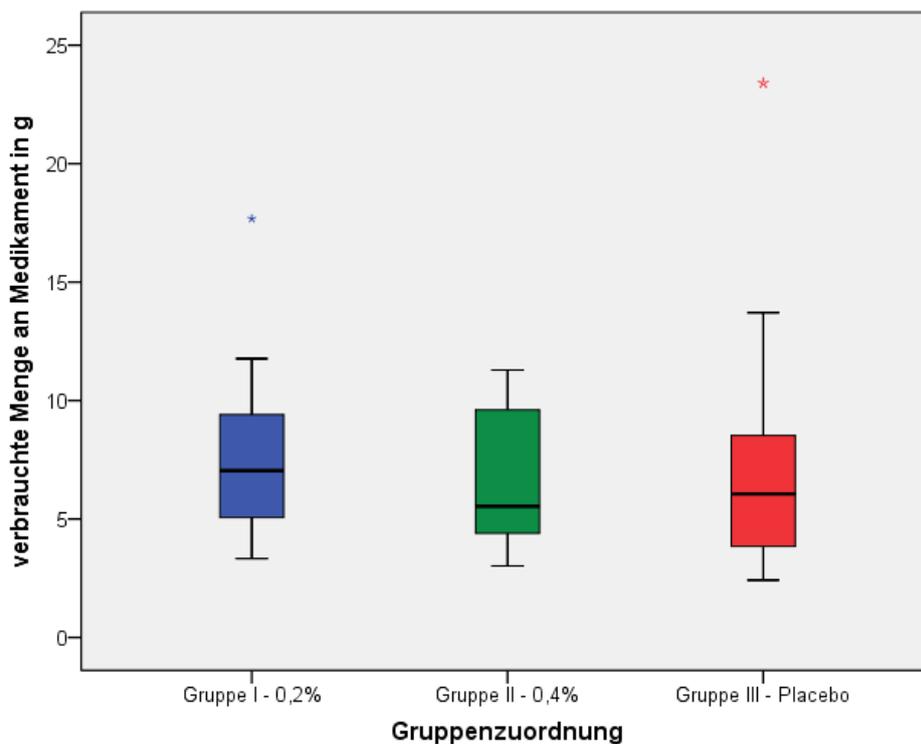


Abb.18 Boxplots vom Medikamentenverbrauch je Gruppe über den gesamten Behandlungszeitraum, Mengen in Gramm (g) dargestellt; (*) sind Ausreißer

7 Diskussion

7.1 Aufbau der Studie

7.1.1 Patienten und Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde initiiert, um die Wirksamkeit von Morphinhydrochlorid im Vergleich zu Placebo in Bezug auf Wundheilung und Analgesie bei schmerzhaften oralen Läsionen zu beobachten. Außerdem sollte die Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Konzentration des Morphinhydrochlorids betrachtet werden. Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden im Vorfeld erhoben, um bekannte Risikofaktoren möglichst gering zu halten bzw. auszuschließen. So konnte davon ausgegangen werden, dass der Krankheitsverlauf des OLP nicht unbekannt beeinflusst wurde und eine Behandlung mit Morphin-haltigen Medikamenten kein Risiko für die teilnehmenden Patienten darstellte. Hierdurch hat sich der Zeitraum der Patientenrekrutierung erheblich verlängert.

Als Studiendesign wurde die prospektive, randomisierte, dreifachblinde und placebokontrollierte Untersuchung gewählt. Zur Verblindung wurden identisch aussehende Braunglasflaschen mit leicht süßlich schmeckendem Inhalt ausgegeben, die lediglich mit der Adresse der Apotheke, der Randomisierungsnummer und dem Haltbarkeitsdatum versehen waren. Weder der Untersucher noch der Patient selbst noch die Fachzahnärztin für Oralchirurgie, die später die Fotos auswertete, hatten Kenntnis darüber, welche Therapie der Patient erhielt. Aufgrund der Verblindung wurde kein Einfluss auf die Kooperation und Compliance der Patienten ausgeübt. Durch eine von der Apotheke durchgeführte Blockrandomisierung und dem damit zufälligen Aufnehmen der Patienten in die Studie, hatte jeder Patient die gleiche Chance sowohl in die Untersuchungsgruppen als auch in die Kontrollgruppe zu gelangen. Hierbei ist die Blockrandomisation vor allem für Studien mit geringer Patientenzahl geeignet, um ein geplantes Größenverhältnis einzuhalten. Die Zuteilung konnte nicht vorhergesagt und die Patienten nicht selektiert werden. Somit war mit der Randomisierung eine interne Validität zum verzerrungsfreien Vergleich der drei Behandlungsansätze gegeben. Die topische Applikation als Behandlungsmethode ist nicht invasiv und erschien deshalb für den Patienten sicher. Außerdem benötigte der Behandler wie auch der Anwender keine besonderen Fachkenntnisse oder technische Ausstattung. Zudem ist die topische Anwendung mit relativ geringem zeitlichen und finanziellen Aufwand verbunden. Letztendlich wurden 43 Patienten eingeschlossen, die dreimal täglich selbstständig das Präparat über den Verlauf von fünf Tagen auftragen sollten.

Es ist nicht auszuschließen, dass verschiedene Einflüsse die Ergebnisse dieser Studie modifiziert haben. Die geringe Anzahl an untersuchten Patienten pro Randomisierungsgruppe begrenzte die Möglichkeiten der statistischen Auswertung. Es konnten trotz des zeitlich langen Untersuchungsfensters nur wenige Patienten mit starken Schmerzen (VAS > 4) in die Studie eingeschlossen werden, weil sich Patienten vorrangig erst der Abteilung der Oralmedizin vorstellten, wenn Schmerzen ungewöhnlich stark oder unerträglich wurden. Diese Patienten verlangten, mit vermeintlich wirksamen Medikamenten behandelt zu werden und wollten deshalb nicht an vorliegender Studie teilnehmen. Darüber hinaus kamen Patienten aufgrund von Allgemeinerkrankungen nicht für die Studienteilnahme in Frage. Einige Patienten waren nicht fähig, die Stärke und Art ihrer Schmerzen durch den OLP zu beschreiben.

7.1.2 Vergleich zu anderen Studiendesigns

Vorhergehende Studien, die sich mit dem analgetischen Effekt von Morphin und dessen Derivaten auf schmerzhaft chronische Hautulzera beschäftigt haben, verwendeten verschiedene Studienabläufe.

Back und Finlay berichteten von drei Patienten, bei denen schmerzhafte Haut- oder Schleimhautulzera mit topischem Diamorphin therapiert wurden. Alle Patienten erhielten zusätzlich systemisch Opiode. Sie sollten täglich 10mg Diamorphin, vermengt mit IntraSite Gel®, auf die Wunden auftragen [11].

Flock et al. verglichen als Erste den analgetischen Effekt von topisch appliziertem Diamorphin mit Placebo. Dazu wurden bei 13 Patienten Druckulzera in Stadium zwei oder drei mit 0,1% Diamorphingel behandelt. Die betroffenen Stellen wurden vorerst drei Tage nur mit IntraSite Gel® behandelt, gefolgt von drei Tagen an denen Diamorphingel aufgetragen wurde oder umgekehrt. Eine Schmerzeinschätzung (zwischen null = kein Schmerz und vier = überwältigender Schmerz) durch die Patienten wurde vorher sowie eine und zwölf Stunden nach Medikamentenapplikation erfragt [43].

Zeppetella et al. bewerteten die Schmerzlinderung durch topisches Morphin versus Placebo bei fünf Patienten mit schmerzintensiven, sakralen Geschwüren, die bereits fortgeschrittenen malignen Charakter hatten. Die Patienten erhielten gleichzeitig systemisch Morphin (in vier Fällen) oder Diclofenac (in einem Fall). 10mg Morphinsulfat vermengt mit 8g IntraSite Gel® wurden bei den Patienten über zwei Tage aufgetragen, später wurde bei allen das Placebo aufgetragen [140].

Vernassiere et al. führten bereits 2005 eine prospektive, doppelblinde und randomisierte Studie zur Bestimmung der Wirkung von topisch aufgetragenem Morphin in Bezug auf die Schmerzlinderung bei chronischen Hautulzera durch. Hierbei wurden 24 Patienten mit schmerzhaften kutanen Ulzera mit Hilfe von lokal appliziertem Morphinhydrochlorid in IntraSite Gel® oder mit Placebo in IntraSite Gel® behandelt [128].

Andere Untersuchungen beschäftigten sich mit der intraoralen Anwendung von Morphin-haltigen Medikamenten. Cerchiatti et al. verglichen 2002 die topische Anwendung einer Morphinlösung mit einer Lösung, die eine Kombination aus Lidocain, Diphenhydramin und Magnesiumaluminumhydroxid enthielt, bei 26 Patienten mit Chemoradiotherapie-assoziiertes Mukositis [29]. Im Jahr 2003 wurde eine 0,1%ige Morphin-haltige Mundspüllösung zur Behandlung von Chemoradiotherapie-assoziiertes, oraler Stomatitis bei 32 Patienten angewendet [30]. Likar et al. verabreichten 44 Patienten nach Zahnextraktionen entweder 1 mg Morphinhydrochlorid oder im Vergleich isotonische Salzlösung auf deren frische Extraktionswunden [67].

Im Vergleich zu bereits durchgeführten Studien wurden in vorliegender Studie mit 45 Patienten die höchste Anzahl an Patienten verblindet mit Morphin behandelt. Außerdem wurden ausschließlich orale Läsionen untersucht, die eindeutig durch oralen Lichen planus hervorgerufen wurden und somit nicht unspezifische Erosionen oder Ulzera waren. Die verabreichte Dosis von 40 mg bzw. 80 mg lag deutlich über den bereits angewendeten Dosen.

7.1.3 Die Verwendung von Morphinhydrochlorid

Morphin oder ähnliche Substanzen sind bereits seit 200 Jahren eine wichtige Säule in der Schmerzbekämpfung. Sie erzeugen Schmerzlinderung sowohl transdermal, intramuskulär, intravenös, intrathekal als auch oral verabreicht. Die wissenschaftliche Grundlage für diese Untersuchung hinsichtlich der Therapiewahl liegt im Vorhandensein von OR und deren endogenen Liganden im peripheren Nervensystem und ihre Reaktion bei Modulation durch Entzündungsschmerz [113]. Von Morphin und dessen Derivaten wurde in zahlreichen vorausgehenden Studien gezeigt, dass bei lokaler Applikation eine Wirkung auf peripher entzündetes Gewebe und eine verbesserte, beschleunigte periphere Wundheilung nachweisbar sind.

Die erste Anwendung von peripheren Opioiden zur Schmerzreduktion war die intraartikuläre Applikation von Morphin bei Patienten nach Knieoperationen. Der lokale Einsatz aktivierte spezifische OR und erreichte drei bis sechs Stunden nach der Verabreichung seine maximale Wirkung [111].

Eine Fallserie von Porzio et al. berichtete von fünf Patienten mit Ulzera, die aus metastasierenden Karzinomen entstanden sind und deren Schmerzen mit konventioneller Behandlung nicht verringert wurden. Sie erhielten topisch 10 mg Morphin in 8 g IntraSite Gel®. Ihre Beschwerden verbesserten sich ausgehend von Werten sechs bis zehn nach einer Zehn-Punkte-VAS innerhalb von einer Woche Therapie auf den Wert eins [91].

Poonawala et al. untersuchten den Effekt von topisch aufgetragenen Opioiden auf die Heilung von offenen, ischämischen Wunden bei Ratten. Sie fanden heraus, dass der Wundverschluss vor allem in den ersten vier Tagen beschleunigt wurde [90].

Rook et al. konstatieren in einem Versuch mit Ratten eine beschleunigte, aber nicht maximale Wundheilung durch Morphinsulfat, vor allem in den ersten drei Behandlungstagen [97].

Watterson berichtete von zwei Fällen, bei denen 13- und 16-jährige Mädchen, die an dystrophischer Epidermolysis bullosa erkrankt waren und deren Wunden lokal mit 0,2 mg/ kg Morphin in IntraSite-Gel® behandelt wurden und davon eine bis zu 66% Schmerzreduzierung erfuhren und von einer schnelleren Heilung berichteten [129].

Wolf et al. [133] und Kuchler et al. [64] wiesen darauf hin, dass topisch angewendetes Morphin die Wundheilung durch die Stimulierung von Keratinozyten zur Migration in das entzündete Gewebe beschleunigt.

Bigliardi et al. suggerierten, dass zusätzlich zu den bekannten schmerzlindernden Funktionen von Opioiden ebenso nicht-neuronale Funktionen, wie die Aktivität der Immunabwehr oder Physiologie verschiedener Zelltypen, beeinflusst werden. Dabei sollen μ - und κ - OR eine gewichtige Rolle spielen [19].

Die Anwesenheit von OR in der Haut und Schleimhaut als nötige Voraussetzung für eine lokale Wirksamkeit der exogenen Opiode wurde bereits erläutert (Abschnitt 1.5). Ein weiterer Grund für eine Lokalapplikation ist die verstärkte Expression von OR in der Zellmembran peripherer Neurone bei Entzündungsreaktionen wie sie bei akuten Hautverletzungen auftreten [51]. Es wurde ebenso nachgewiesen, dass eine lokale Entzündung die Anzahl von μ -OR im Gewebe erhöht [143].

Andererseits gibt es wenige Studien, die zeigen, dass Opioide nur konzentrationsabhängig die Wundheilung positiv beeinflussen. Hierbei gilt jedoch nicht der Grundsatz: "Je höher die Konzentration, desto besser die Heilung.", sondern es muss ein Mittelwert gefunden werden [96]. Bastami et al. untersuchten die Wirksamkeit von Morphin bei chronischen Beinulzera und kamen zu dem Ergebnis, dass Morphin bei einer Menge von 0,5mg auf 1cm² Haut nicht zur effektiven Schmerzlinderung ausreichte [14].

Die in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Morphinkonzentrationen zeigten keine unterschiedlichen Wirkungen hinsichtlich Schmerzlinderung und Heilung. Die Trägersubstanz für das Morphinderivat sollte so gewählt werden, dass bei einmaliger Applikation die Wunde mit einer angemessenen Menge an Opioid versorgt wird und diese ausreichend ist, um beim Patienten rasch eine zufriedenstellende Analgesie auszulösen. Der Träger selbst sollte den Wundheilungsprozess nicht stören [139].

7.1.4 Klinische Auswertungsmethoden

Die Veränderung der Läsionsgröße des OLP war ein wichtiges Zielkriterium dieser hier angewendeten Therapie. Es diente schon vielfach zur Bewertung von Behandlungserfolgen [3, 118, 136]. Die Beurteilung der Läsionsausprägung wurde als zusätzliches Charakteristikum angewendet. Zur Bewertung der Wundheilung gehört ebenfalls die Auswertung der Fotos vor Beginn und nach Beendigung der Therapie. Hierzu war der "clinical criteria score" von Thongprasom [119] nützlich, der bereits bei anderen Studien zur Bewertung der Therapie des OLP Anwendung gefunden hat [3, 25, 26]. Die Ergebnisse der Behandlung sollten aus Patientensicht anhand der vorgestellten Skalen eingeschätzt und somit die Entwicklung der Beschwerden dargestellt werden. Unter Verwendung des Tagebuches wurden mit der VAS Schmerzen und UAW's dokumentiert.

Die Therapieergebnisse der vorliegenden Studie sind nicht aussagekräftig mit anderen Studien zur Behandlung des OLP vergleichbar. Eine Übereinstimmung in den Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, stationär/ambulant), dem Studiendesign (Dauer und Art der Anwendung) oder den angewandten Bewertungskriterien ist nur teilweise oder lückenhaft gegeben.

Ähnlicher Auswertungsmethoden bedienten sich Carbone et al. beim Vergleich zweier unterschiedlich konzentrierter Clobetasol-Gele [26] und Aguirre et al. bei der Verwendung von 0,1%iger Mometason-Mundspülung [3] zur Therapie des OLP.

Carbone et al. erhoben einen VAS, modifizierten den "clinical-criteria-score" [119], ließen Fotos erstellen und werteten am Ende mit Hilfe des Wilcoxon- und Mann-Whitney-U-Tests ihre Ergebnisse aus. Aguirre et al. ließen neben der Dokumentation des VAS auch Fotos der Läsionen anfertigen und abmessen. Sie bewerteten ebenso das Erscheinungsbild des OLP vor und nach der Therapie.

Einen eigenen Score zu erarbeiten, erschien für vorliegende Studie nicht sinnvoll. Vergleiche mit anderen Studien anzustellen ist mit einer standardisierten Methode einfacher als mit kreativen Bewertungsskalen, welche spezifisch auf Untersuchungsverfahren abgestimmt sind. Deshalb wäre für kommende Untersuchungen zur Therapie des OLP eine einheitlich aufgebaute Dokumentation und vergleichbare Auswertungsmethoden empfehlenswert und von Vorteil.

Laborwerte (z.B. Serumkonzentration an Morphin [30], Blutkonzentration an Hämoglobin, Glukose, Kreatinin u.a. [3]) zu erheben, war in den vorliegenden Studienaufbau nicht zu integrieren, nicht zuletzt, weil die Patienten in ihrem üblichen Tagesablauf nicht gestört werden sollten und dadurch eine kontinuierliche Kontrolle von Laborwerten nicht möglich war. Es war nicht Ziel dieser Studie, UAW's abhängig vom Blutspiegel des Morphins zu eruieren, sondern diese nur als zufällige Nebendiagnose in die Auswertung zu integrieren. Um Ursachen von auftretenden UAW's zu analysieren, wäre es angebracht gewesen, die Blutkonzentration von Morphin oder dessen Derivaten zu messen.

7.2 Bewertung der Therapieergebnisse

Dies ist die erste Studie zur lokalen Behandlung von erosiven und/oder ulzerativen oralen Läsionen mit Morphin. Daher ist ein Vergleich der vorliegenden Untersuchung mit vorhergehenden Studien zur Therapie von OLP schwierig. Die Studienpopulation, die Patientenanzahl, die Art und Größe der Läsionen und deren Lokalisation, die Messskalen für die Schmerzeinschätzung sowie die gewählten Therapien und die Auswertungsmethoden sind voneinander verschieden. Eines der bedeutendsten Probleme in der Behandlung des OLP ist seine chronische Natur, was langfristige antientzündliche und immunmodulierende Therapien erfordert. Außerdem müssen der Allgemeinzustand der Patienten, ihre psychische Verfassung, die Behandlungszuverlässigkeit und Compliance der Patienten genauso wie mögliche Medikamenteninteraktionen bedacht werden, wenn die Effektivität eines Medikaments zur Behandlung des OLP bewertet werden soll.

7.2.1 Analgesie durch Morphin in topischer Applikation

Back und Finlay konnten aus einer Fallstudie von drei Patienten berichten, die nur weniger als eine Woche ein Diamorphin-Gel auf schmerzhafte Haut- und Schleimhautulzera anwendeten. Ein Patient setzte die Therapie für zwei Monate fort.

Alle drei berichteten in dieser Zeit über eine Besserung der Schmerzen [11].

Bei Flock et al. beendeten nur sieben von 13 Patienten die Untersuchung. Das Ergebnis war eine signifikante Schmerzreduktion der Druckulzera durch das 0,1% Diamorphingel im Vergleich zum Placebo. UAW's waren in beiden Gruppen ähnlich [43].

Alle fünf von Zeppetella et al. behandelten Patienten mit sakralen Geschwüren berichteten bei einer Therapie mit 10mg Morphinsulfat und zusätzlich systemischer Morphin- oder Diclofenac-Einnahme über eine Schmerzlinderung durch Morphin, aber nicht durch Placebo [138].

Twillman et al. berichteten über neun Patienten mit schmerzhaften Hautulzerationen, bei denen mit 0,1%igem Morphingel eine Schmerzlinderung erzielt wurde [126].

Bei Cerchiatti et al. zeigte die eigens zusammengestellte Morphinlösung eine signifikant bessere analgetische Wirkung auf die Mukositis, ohne relevante UAW's [29].

Likar et al. konnten nur 27 von 44 Patienten zur Auswertung heranziehen. In der mit 1 mg Morphinhydrochlorid behandelten Gruppe traten 12, 20 und 24 Stunden nach den Zahnextraktionen signifikant weniger postoperative Schmerzen auf als in der Kontrollgruppe. Auch die zusätzliche Diclofenac-Einnahme war in der Verumgruppe signifikant geringer als in der Placebogruppe [67].

Krajnik et al. untersuchten sechs Patienten, davon drei mit offenen ulzerierenden kutanen Wunden, und beobachteten deren Heilung während der lokalen Behandlung mit 0,08% bzw. 0,3%igem Morphingel. Initial bewerteten die Patienten ihre Schmerzen auf einer Skala von null bis zehn mit acht und mitunter auch mit zehn. Die Therapie erzielte nach einer Woche mindestens zu 50% Besserung. In den folgenden Tagen fiel der Score bei zwei Patienten auf null [62].

Bei einem Großteil der bereits erwähnten Untersuchungen wurden stationäre Patienten, behandelt und hinsichtlich der Heilung des OLP beobachtet. Picard et al. befassten sich mit solchen Studien und verglichen 26 miteinander, bei denen sowohl intraoperativ als auch postoperativ die analgesierende Wirkung von peripheren Opioiden beobachtet wurde. 14 von 26 Studien hatten negative Resultate, zwölf von 26 Untersuchungen formulierten positive Ergebnisse, wobei mindestens eine statistisch signifikant

zugunsten der peripheren Opioide ausfiel. Allerdings zweifelten Picard et al. aus verschiedenen Gründen die positiven Berichte an: In keiner der 26 Untersuchungen wurde über die Qualität der Anästhesie, die postoperative Analgesie oder die Beobachtungszeiträume berichtet. Darüber hinaus wurden verschiedene Opioide in nicht äquivalenter Dosis und unkonventionellen Zeitabständen verabreicht, die nicht miteinander vergleichbar waren [87].

In vorliegender Studie war es nicht möglich, die Patienten durchgängig oder in kurzen Zeitabständen zu beobachten, da sie selbstständig das Medikament während eines gewohnten Tagesablaufes anwenden sollten. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um die Tauglichkeit des Medikaments im Alltag in die Studie einzubeziehen und zu zeigen, welche Wirkung das Medikament bei gesunden Patienten in ihrem üblichen Tages- und Arbeitsrhythmus hat.

In Anbetracht vorliegender Ergebnisse zur Schmerzreduktion kann gesagt werden, dass sowohl das 0,2%ige als auch das 0,4%ige Morphinhydrochlorid zu einer signifikanten Verminderung der Schmerzen geführt hat, im Gegensatz zur Placebogruppe, wo keine signifikante Schmerzveränderung zu beobachten war. Allerdings haben die Gruppen im Vergleich miteinander keine abweichende Wirksamkeit gezeigt, was als Hauptaussage definiert werden muss. Es wurde bewusst darauf verzichtet, einzelne Tage miteinander zu vergleichen. Das Ergebnis sollte auf diese Weise prägnant und übersichtlich hervorgehoben und die Auswertung nicht durch unnötige Datenmengen überladen werden. Es war nicht Ziel dieser Arbeit, Schmerzempfindungen innerhalb der Behandlungstage zu vergleichen, sondern festzustellen, ob eine Heilungstendenz und Schmerzminderung innerhalb einer Behandlungszeit von fünf Tagen bestand oder nicht.

Es kann vermutet werden, dass das im Gegensatz zu beiden Verum-Präparaten im Placebo-Präparat enthaltene Koffein gering schmerzlindernde Wirkung hatte. Bisher wurde es systemisch eingesetzt und hemmt nachweislich die Prostaglandinsynthese [42]. Es wird als Adjuvans zu Ibuprofen, Acetylsalicylsäure und Paracetamol bei der Behandlung von Kopfschmerzen und Migräne [35] als auch zur Verminderung postoperativer Schmerzen eingesetzt [81, 88]. Po und McQuay et al. verwendeten jeweils 60 mg an Koffein, mehr als in vorliegender Studie [81, 88]. Hier waren es nur 10 mg. Systemisch verabreicht hat Koffein als alleiniger Wirkstoff keine nachweislich

schmerzlindernde Wirkung [35]. Der topische Einsatz von Kombinationspräparaten mit Koffein sollte untersucht und dessen Wirkung validiert werden.

7.2.2 Größenänderung und klinisches Erscheinungsbild

Die Hypothese, dass eine signifikante Größenveränderung im Sinne einer Verminderung der erosiven und ulzerativen Bereiche und dementsprechend eine Heilungstendenz eintritt, wurde statistisch signifikant für alle drei Therapiegruppen bestätigt. Nicht nur in beiden Verum-Untersuchungsgruppen zeigte das Morphinhydrochlorid heilende Wirkung auf den OLP, sondern gleichermaßen ließ sich in der Placebogruppe eine Entwicklung zur Größenabnahme erkennen. Angesichts dieser Tatsache stellte sich die Frage, warum die Placebo-Gruppe zur signifikanten Größenverminderung geführt hat.

Es lässt sich vermuten, dass die Trägersubstanz einen einwandfreien, mechanischen Schutz für die darunterliegende Schleimhaut bildete. Die in dieser Studie verwendete Trägersubstanz Glycerol scheint einen Barriereeffekt zu erzielen. Bei Glycerol handelt es sich um eine farblose, ölige Flüssigkeit mit süßlichem Geschmack, die hydrophil ist und daher zum Feuchthalten von Salben und Hautcremes verwendet wird. Es ist nur mit polaren Lösungsmitteln mischbar und somit ein gutes Lösungsmittel für Salze [123]. Demnach haftete Glycerol gut an der feuchten Schleimhaut und konnte als Schutzfilm agieren. Nachgewiesenermaßen können mechanische Reize zu den mit dem OLP leicht zu verwechselnden OLR führen. Einen Beweis für die schützende Funktion des Glycerols liefert die Firma Queisser Pharma mit ihrem Protefix® Wund- und Schutzgel. Das dabei verwendete oxidierte Triglycerolester (TGO) fördert nachweislich den Aufbau der schützenden Lipidschicht der Mukosa bei Prothesenträgern und trägt zur Heilung von entzündeter Mundschleimhaut bei [65]. Yilmaz et al. untersuchten die Wundheilung bei 30 Ratten. Bei allen wurde mit einer Biopsiestanze eine 1mm tiefe und 5mm große Wunde erzeugt. Es wurden drei Gruppen gebildet. In der ersten wurden die Wunden mit Honig behandelt und in der zweiten mit TGO. Die dritte Gruppe wurde nicht therapiert. Das Ergebnis der Untersuchung konnte die statistisch signifikantere Wirksamkeit des Honigs nachgewiesen werden. Er agierte effektiv als Schutzfilm, unterstützte und beschleunigte die Wundheilung im Vergleich zu den zwei anderen Gruppen [135]. In anderen Studien kamen ähnliche Trägermaterialien für Morphin zum Einsatz. Prinzipiell galt, dass die Rezepturen nicht kommerziell erhältlich waren, sondern von einer Apotheke frisch hergestellt werden mussten. Bei der Anwendungsform als Gel,

oftmals IntraSite Gel®, galt generell eine Haltbarkeit von 28 Tagen, unabhängig von Licht- oder Wärmeeinflüssen. Die Dosierung schwankte, häufig wurden 10 mg Morphin auf 8 mg IntraSite Gel® angewendet und ein- bis dreimal täglich aufgetragen [57]. Die optimale Dosierung wurde bisher noch nicht festgelegt. Sie ist von zahlreichen Faktoren abhängig. In vielen Studien wurde neben dem Gel eine Mundspülung in Form einer zwei prozentigen Morphinlösung angewendet. Diese Form der Anwendung sollte alle drei Stunden durchgeführt werden, dabei mindestens zwei Minuten im Mund behalten und nicht heruntergeschluckt werden [57].

Ausschlaggebend für die Vorbereitung vorliegender Studie war, welche Darreichungsform die Patienten bezüglich der Standardmedikation als angenehmer empfanden und welche eine möglichst lange Verweildauer hatte. Abhängig von der Mischung und vornehmlich der Trägersubstanz wird die Adhärenz des Medikaments an der Schleimhaut bestimmt und somit die Wirksamkeit in hohem Maße beeinflusst. Gleichzeitig sollte das Trägermaterial so gewählt werden, dass es die systemische Absorption des Morphins möglichst gering hält. Es muss des weiteren untersucht werden, welche Morphinlösung am schnellsten lokal wirksame Morphinmetaboliten in angemessener Konzentration freisetzt und welcher Medikamententräger am zuverlässigsten ist, sodass der Plasmaspiegel für Opioide im Blut nur gering ansteigt und demnach auch unerwünschte Wirkungen möglichst ausbleiben [139].

Obwohl das klinische Erscheinungsbild am Ende der Untersuchung bei einem Teil der Patienten eine Heilungstendenz zeigte, kann mit 95%iger Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass bei einer erneuten Untersuchung mit 0,2 und /oder 0,4%igem Morphinhydrochlorid im Vergleich zu Placebo (in der hier verwendeten Zusammensetzung) kein Unterschied in Wundheilung und Schmerzreduktion bei der Behandlung von erosivem und ulzerativem OLP eintreten wird.

7.2.3 Behandlungsmethoden mit Morphin

Niedrige Dosen an intraartikulär verabreichtem Morphin konnten signifikant die Schmerzen nach arthroskopischen Knieoperationen senken. Intraartikulär verabreichtes Morphin hat dabei einen wesentlich stärkeren schmerzlindernden Effekt als die gleiche Menge intravenös verabreicht. Es wurde gezeigt, dass dieser Effekt über spezielle

lokale OR erreicht wird. Das Morphin hat seine maximale Auswirkung drei bis sechs Stunden nach der Injektion [111].

Die analgetischen Effekte von Opioiden in der Peripherie konnten in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, wurden aber auch durch einige Untersuchungen widerlegt. Dies könnte mehrere Gründe haben: Die perineurale Applikation hat eine andere Wirkung als die Applikation an Nervenendigungen, weil die Rezeptoren in unterschiedlichen funktionellen Zuständen über die Neurone verteilt sind. Es ist denkbar, dass axonale Rezeptoren funktionell weniger effizient sind als Rezeptoren an Nervenendigungen, vor allem dann, wenn man den möglichen Einfluss der peripheren Entzündung berücksichtigt. Die anatomischen Gegebenheiten unterscheiden sich voneinander: Axone werden ummantelt von Schwann-Zellen und im Falle von A δ -Fasern von mehreren Schichten Myelin. Diese Schichten reduzieren sich zu den Nervenendigungen hin und deshalb haben peripher verabreichte Wirkstoffe besseren Zugang zu den Nerven [112].

Tatsächlich kann der analgetische Effekt von peripheren Opioiden linear zur Dauer der Entzündung ansteigen [142]. Dies ist das Resultat aus verschiedenen parallel ablaufenden Aktionen. Aufgrund der entzündlichen Zerstörung des Perineuriums besteht für das topisch verabreichte Opioid ein erleichterter Zugang zu den neuronalen OR [8]. Zudem steigt die Anzahl an peripheren, sensorischen Nervenendigungen in entzündetem Gewebe [113], zusätzlich wird im Rückenmark die Transkription und Expression von OR gesteigert [89, 93] und darüber hinaus führt eine erhöhte Zytokinproduktion in entzündetem Gewebe [94] zur gesteigerten Transkription von OR-Genen [63]. Weiterhin haben die vorhandenen OR unter niedrigerem pH-Wert im Gewebe eine gesteigerte Effektivität [103].

Wenn der Prozess des Anstiegs von Kaliumeinstrom und des Verringerns von Kalziumausstrom im gesamten Neuron stattfindet, wäre dies eine Erklärung dafür, dass Opiode sowohl die Erregbarkeit von peripheren Nervenendigungen als auch die Weiterleitung von Aktionspotenzialen abschwächen. Außerdem verhindern Opiode die Kalzium-abhängige Freisetzung von proinflammatorischen Substanzen aus peripheren, sensorischen Nervenendigungen, was zum antientzündlichen Effekt der Opiode beiträgt [113].

Es wird angenommen, dass der NF κ -B in die Pathogenesen verschiedener entzündlicher Erkrankungen, auch den OLP betreffend, involviert ist. Der NF κ -B wurde

bereits in Zellkernen von basalen und suprabasalen epithelialen Keratinozyten beim OLP gefunden. NF- κ -B wird durch zahlreiche Entzündungsmediatoren, -signale und proinflammatorische Zytokine (Interleukin-1- β , TNF- α) aktiviert, diese werden wiederum durch NF- κ -B aktiviert. Die positive Darstellung von NF κ -B im Zellkern der Keratinozyten korreliert mit der Überexpression von TNF- α beim OLP. Es besteht eine gegenseitig positive Beeinflussung von NF κ -B und TNF- α , die zur Entzündung beim OLP beitragen. Darüber hinaus schützt NF κ -B möglicherweise die Keratinozyten vor exzessiver Apoptose [141]. Es ist denkbar, dass über NF κ -B auch ein Zusammenhang zur häufigeren Beteiligung von Frauen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr hergestellt werden kann. Östrogen und Progesteron modulieren die NF κ -B Aktivität, wobei Progesteron-Rezeptoren die Aktivierung von NF κ -B blockieren. Die Expression des TNF und des NF ist auf Keratinozyten von Frauen signifikant erhöht [141]. Weitere Untersuchungen werden hierzu notwendig sein, da diese Vorgänge für die Mundhöhle noch nicht untersucht wurden. Sicher ist, dass in Phasen relativen Östrogenmangels, wie beispielsweise in der Menopause der Frau, der OLP häufiger auftritt [44].

7.2.4 Behandlungsmethoden des OLP

Neben den symptomlosen retikulären, plaqueförmigen und papulären Varianten des OLP, die keiner speziellen Therapie bedürfen und häufig lange Zeit unbemerkt bleiben, existieren die symptomatischen Formen des OLP. Grundsätzlich gilt für beide Formen, dass neben einer guten Mundhygiene eine regelmäßige Kontrolle beim Zahnarzt oder beim erfahrenen Spezialisten erfolgen sollte. Hier sollten sowohl prothetische wie auch konservierende Rekonstruktionen kritisch betrachtet werden, um eine Chronifizierung des OLP zu vermeiden. Meist beschränken sich die Behandlungsmöglichkeiten für den symptomatischen OLP jedoch auf schmerzlindernde Haftsalben oder Mundspülungen. Seitdem das Krankheitsbild des OLP bekannt ist, kamen die verschiedensten Behandlungsmethoden zum Einsatz.

7.2.4.1 Kortikosteroide

Die Behandlung von schmerzhaftem OLP mit Kortikosteroiden jeglicher Art - Betamethasondipropionat, Clobetasolpropionat, Dexamethason, Fluticason, Mometason, Prednisolon oder Triamcinolonacetonid - wird heute als Standardtherapie angesehen. Thongprasom et al. stellten 2011 unter allen bis dahin durchgeführten Studien zur Behandlung des OLP einen kritischen Vergleich an. Dabei konnte gezeigt

werden, dass keine klinischen Untersuchungen zum Vergleich von Steroiden mit Placebo vorhanden sind und bisher kein Hinweis gegeben wird, welches die optimale Dosis ist, um OLP erfolgreich zu behandeln [121]. Daher existiert kein Konsens bezüglich der Anwendungsform, Steroiddosierung oder -konzentration zur wirksamen Therapie des OLP. Auf der Suche nach einem Behandlungsprinzip wurden unterschiedliche Kombinationen untersucht. 0,025% Clobetasol-17-propionat war effektiv bei topischer Anwendung über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten zur Reduzierung schmerzhafter Symptome von atrophisch/erosivem OLP [25]. Ebenso zeigte eine 0,1%ige Mometasonfuroat-Mundspüllösung dreimal täglich für 30 Tage angewendet eine Verkleinerung der Läsionsgröße und hatte eine statistisch signifikante Schmerzlinderung bei erosiv-ulzerativem OLP zum Resultat [3]. Carbone et al. versorgten 30 Patienten mit zwei unterschiedlichen Konzentrationen eines Clobetasol - Bioadhäsiv-Gels. Sowohl die 0,025% als auch die 0,05%ige Gruppe erfuhr nach zwei Monaten Behandlung eine deutliche Verbesserung der Symptome, doch ohne statistisch relevanten Unterschied zwischen beiden [26]. Im Vergleich zur vorliegenden Studie zeigten alle drei genannten Behandlungsansätze einen längeren Therapiezeitraum als fünf Tage, der zur Verminderung der Symptome und Läsionen notwendig war. Die in dieser Studie applizierte Medikation kann dennoch nicht als Verbesserung gegenüber der Therapie mit Kortikosteroiden angesehen werden, da sie nicht signifikant besser war als das Placebo. Der Einsatz von antimykotisch wirkenden Zusätzen empfiehlt sich bei der Anwendung von Steroiden, um die Schleimhaut vor unerwünschter Candida-Infektion zu schützen [72, 130]. Der Zusatz von Antimykotika hat sich dagegen beim Morphinhydrochlorid nicht als notwendig erwiesen, da keine Nebenwirkungen dieser Art aufgetreten sind.

7.2.4.2 Calcineurininhibitoren

Initial wurden zur Behandlung mit Calcineurininhibitoren Studien veröffentlicht, in welchen Patienten mit schmerzhaftem OLP ausgewählt wurden, bei denen trotz der Anwendung topischer Kortikosteroide keine Schmerzfreiheit erreicht wurde oder die für eine Steroidtherapie aufgrund absehbarer UAW's nicht geeignet waren [5]. In zahlreichen Untersuchungen bediente man sich kleiner Konzentrationen an Tacrolimus oder Pimecrolimus. Als Mundspülung erwiesen sich 0,1mg Tacrolimus auf 100ml Wasser als wirksam [84], sowie eine 0,1%ige Tacrolimus-Salbe [53]. Bei beiden wurde ein langer Behandlungszeitraum zwischen ein bis 39 Monaten in Anspruch genommen.

Hinsichtlich vorliegender Studie wird es für weiterführende Untersuchungen nicht-stationärer Patienten schwierig, diese große Behandlungszeitspanne in den Alltag zu integrieren und zu tolerieren. Starke et al. beschäftigten sich mit therapierefraktärem, erosivem OLP und therapierten diesen mit handelsüblicher Protopic®-Salbe, die 0,1% Tacrolimus enthält. In der ersten Woche traten jedoch nachteilige Reaktionen wie Brennen, Jucken und Hautrötung auf, erhöhte Kälte- und Wärmeempfindlichkeit und Alkoholunverträglichkeit machten sich bemerkbar [109]. Es existiert bis dato keine Studie, welche eine höhere Wirksamkeit bezüglich der Schmerzreduzierung von Calcineurininhibitoren gegenüber Placebo nachweist [121], lediglich vergleichende Untersuchungen zwischen topischem Tacrolimus und Triamcinolon [66] oder Tacrolimus gegen Clobetasol [34] lassen vermuten, dass Calcineurininhibitoren einen Vorteil für die Behandlung des schmerzenden OLP bieten. Derzeit kann Tacrolimus als Ergänzung zur Behandlung des OLP angesehen werden, aber keine wirksame Alternative darstellen. Im Gegensatz dazu kann für das Morphinhydrochlorid hinsichtlich der vorliegenden Studie keine Empfehlung als Behandlungsergänzung ausgesprochen werden, da keine bessere Heilung im Vergleich mit Placebo auftrat. Eine Gegenüberstellung der topischen Behandlung mit der Standardmedikation und/oder anderen Behandlungsmethoden und mit Morphinhydrochlorid könnte weitere Erkenntnisse bringen.

Becker et al. beschrieben die Behandlung einer 56-jährigen Patientin, die zu Beginn der Untersuchung einen histologisch nachgewiesenen OLP hatte. Das klinische Bild des OLP reichte von retikulär bis erythematös und war beidseitig am Gaumen, am Planum buccale und an der Zunge zu diagnostizieren. Nach dreijähriger Therapie mit lokalen und systemischen Medikamenten (z.B. systemisch Dapson mit Vitamin E, topisch Mometasonfuorat) konnten die Läsionen nicht vollständig geheilt und die Schmerzen gering gemildert werden. Daraufhin wurde die Patientin mit 0,1%igem Protopic® behandelt, welches zweimal täglich topisch appliziert wurde. Nach einigen Wochen kam es zu einer deutlichen Schmerzreduktion und die Läsionen waren regredient, bis auf die plaqueförmigen Läsionen an der Zunge. Eine Biopsie nach mehr als einem Jahr Protopic®-Therapie konnte den Verdacht auf eine maligne Transformation ausschließen, jedoch entwickelte sich drei Jahre nach Beginn und unter Protopic®-Behandlung an der linken Zungenseite ein Plattenepithelkarzinom [15]. Da es noch keine Untersuchung zur Behandlung von OLP mit Morphin gab, kann an dieser Stelle keine Aussage getroffen werden, ob Morphin die Entstehung von

Plattenepithelkarzinomen verhindert oder welchen Einfluss es auf dessen Entwicklung hat.

7.2.4.3 Cyclosporine

Eisen et al. demonstrierten, dass das fünfminütige Spülen mit einer Cyclosporin-Lösung (100mg/ml) den symptomatischen OLP verglichen mit Placebo deutlich verbessern kann [36]. Auch Harpenau et al. bedienten sich eines solchen Studienablaufs und kamen zu ähnlichen Ergebnissen [50]. Das in vorliegender Untersuchung angewendete Morphinhydrochlorid führte nicht zu einer vergleichbaren Schmerzreduktion wie die Cyclosporine. In praxi sollte jedoch die Frage gestellt werden, welcher Patient das mehrfache fünfminütige Spülen über acht Wochen in seinen Alltag integrieren kann. Die UAW's von Cyclosporinen beschränken sich auf vorübergehendes Brennen während der Anwendung [36], ansonsten wurden keine unerwünschten Reaktionen bemerkt [50]. Cyclosporine können dennoch eine Alternative zu Kortikosteroiden darstellen [33, 136], wenn der OLP durch Kortikosteroide nicht therapierbar ist.

7.2.4.4 Retinoide

Bereits 1982 beschäftigten sich Hersle und Mitarbeiter mit der Schmerzlinderung von lokal aufgetragenen Retinoiden. Nach ihrer zweifachverblindeten Studie hat oral verabreichtes Retinoid (Etretinate) verglichen mit Placebo über einen Zeitraum von zwei Monaten einen heilsamen Effekt auf schmerzenden OLP. Teilweise traten starke UAW's auf, sodass sechs von 28 Patienten die Therapie abbrachen [52]. Solche starken UAW's sind bei der Therapie mit Morphinhydrochlorid nicht zu erwarten. Giustina et al. konnten mit einem ähnlichen Studienablauf ebenfalls von Erfolg versprechenden Ergebnissen berichten und keiner der 20 Patienten musste die Untersuchung vorzeitig beenden [46]. Es kann in Frage gestellt werden, ob Patienten über einen Zeitraum von bis zu acht Wochen eine Therapie auch ohne ersichtliches Ergebnis konsequent durchhalten.

7.2.4.5 Aloe vera

Den Untersuchungen von Thongprasom et al. zufolge verringert ein Gel aus 70% Aloe vera Pflanzensaft die Schmerzen des OLP signifikant verglichen mit Placebo [121]. Zu diesen Erkenntnissen kamen sowohl Choonhakarn et al. [31] als auch Salazar-Sanchez

et al. [99]. In vorliegender Studie mit Morphinhydrochlorid wurden keine vergleichbaren Ergebnisse bezüglich der Schmerzreduktion erreicht. Über den zeitlichen Rahmen der Anwendung können noch keine endgültigen Angaben gemacht werden. Daher existiert für das Aloe vera keine anwendbare Therapieempfehlung.

Bislang konnte in keiner Studie gezeigt werden, dass ein Präparat in einem Zeitraum von fünf Tagen zu einer Schmerzlinderung führt ohne bedeutende UAW's zu verursachen, so wie das hier untersuchte Morphinhydrochlorid und Placebo.

7.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Opioiden

Bei der lokalen Anwendung muss eine zentrale Wirkung des Opioids ausgeschlossen werden. Für die topische Behandlung sollten demnach möglichst lipophobe Opioid-Agonisten verwendet werden, die eine geringere Wahrscheinlichkeit haben, die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten [112]. In der vorliegenden klinischen Studie wurde Morphinhydrochlorid-Trihydrat genutzt, welches mit einer Wasserlöslichkeit von 42g/l hydrophile Eigenschaften aufweist und die zentral ausgelösten UAW's zu vernachlässigen sein dürften. Es ist möglich, dass peripher wirkende Opiode zu einer Schmerzlosigkeit ohne unerwünschte zentrale Wirkungen wie Dysphorie, Atemnot, Sedierung, Brechreiz, Blutdruckabfall oder Abhängigkeit führen [113]. Um gewisse Sicherheitsstandards zu garantieren, wurde von der Ethikkommission gefordert, bekannte UAW's systemisch verabreichter Opiode bei den Patienten konsequent zu hinterfragen. Daraufhin wurde eine Übersicht zusammengestellt, um das Auftreten dieser UAW's zu erfassen und im Nachhinein bewerten zu können. Weitere, eher untypische Medikamentenwirkungen konnten im telefonischen Gespräch geäußert werden.

Lokal applizierte Morphine wurden in großer Anzahl in Tierversuchen und klinischen Studien erprobt und zeigten hier keine toxischen Effekte.

Zeppetella und Porzio et al. zufolge traten bei der Behandlung von Hautulzera mit 10 mg Morphin in 8 g IntraSite Gel® keine UAW's auf [91, 140].

Leichte UAW's wurden in den meisten Fällen nur an den Applikationsorten beschrieben, wobei deren Prävalenz niedrig war. Sie umfassten Jucken [57], leichtes Brennen während des Auftragens [14] und Kribbeln, Schläfrigkeit [43] und Obstipation [128]. Bei Anwendung in der Mundhöhle wurde von gelegentlicher Mundtrockenheit berichtet [30].

Systemische UAW's bei lokaler Anwendung von Morphin wurden bisher nicht publiziert [14, 111, 126].

Die UAW's in vorliegender Untersuchung mit Morphinhydrochlorid waren zu vernachlässigen. Lediglich das lokale Brennen trat mit einem geringen Durchschnittsscore bei 15 von 43 Patienten auf, meist aber nur unmittelbar nach der Applikation auf die betroffene Stelle. Ein Trend zur Besserung war im Verlauf der Behandlung erkennbar. Die Mundtrockenheit wurde von neun aus 43 Patienten bemängelt, durch andere Teilnehmer konnte auch ein gegenteiliges, positives und angenehmes Gefühl beschrieben werden. Übelkeit und Müdigkeit traten selten auf und waren eher sporadisch. Sowohl die Sehstörung als auch die Obstipation wurden als UAW von Patienten nicht genannt. Es kann angenommen werden, dass die dokumentierten UAW's nicht in Zusammenhang zu bringen sind mit der Art des Medikamentes und dessen Applikation. Für die nur vereinzelt aufgetretene Müdigkeit und Übelkeit sind andere Gründe als das Therapiemittel in Erwägung zu ziehen, beispielsweise durch parallel eingenommene Medikamente, die in den Ausschlusskriterien keine Erwähnung finden. Es ist unwahrscheinlich, dass die einmalig genannte Sehstörung mit dem hier angewendeten Morphinhydrochlorid oder Placebo korreliert. Die Mundtrockenheit trat bei betroffenen Patienten verstärkt kurz nach dem Auftragen auf, ließ dann jedoch rapide wieder nach. Das von einigen Patienten beschriebene Mund-, Lippen- oder Zungenbrennen wurde bereits in anderen Studien bestätigt [14] und scheint daher nicht untypisch. Es ist nicht auszuschließen, dass durch Aufplatzen vorhandener Blasen oder mechanische Beeinträchtigung (z.B. Wangenbeißen, Zähneputzen etc.) von Fibrinschichten die verletzte Mukosa oder Gingiva empfindlicher reagieren als gesunde Schleimhaut. Eine hinreichend sparsame und lokal gezielte Anwendung sind eine Voraussetzung, keine UAW's auszulösen. Ein Gesundheitsrisiko geht erst dann von Morphin aus, wenn es systemisch verabreicht eine Dosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht, als Bolus intravenös verabreicht, übersteigt. Dann kann es zu Brechreiz, Erbrechen, Pruritus, Verstopfung bis hin zu Sedierung und Atemdepression kommen. Die in der vorliegenden Studie lokal aufgetragene Menge an Morphin dürfte 0,06 mg/kg nicht überschritten haben, sodass keine Befürchtung bestand, systemische UAW's auszulösen.

Die bekannten UAW's der aktuellen Standardtherapien wurden bereits unter Kapitel 3.3 und 7.2.4 angesprochen. Vergleichsweise scheinen die unerwünschten Reaktionen des Morphinhydrochlorids akzeptabel. Gegenteilige Beweise zur Wirkung von lokal applizierten Morphinen wurden von vier Untersuchungen dargelegt. Darunter war keine Studie, die sich mit oralen Verletzungen oder Entzündungen beschäftigte, ebenso wurde keine autoimmunologische Krankheit, wie OLP behandelt.

Von den von Vernassiere et al. behandelten 24 Patienten mit schmerzhaften kutanen Ulzera beendeten lediglich 18 Patienten die Studie und waren für die Auswertung verfügbar. Dabei erfuhren lediglich zwei von elf Patienten in der Morphin-Gruppe und einer von sieben Patienten in der Placebo-Gruppe Schmerzerleichterung. Diese Ergebnisse zeigten, dass topisch aufgetragenes Morphin in dieser Form keine Alternative zu Morphin sein kann, dass auf anderen Wegen verabreicht (subkutan oder oral) zur Schmerzlinderung führt. Es wurden jedoch keine Angaben zur Konzentration des Morphinhydrochlorids gemacht. Die lokale und systemische Toleranz auf das topisch applizierte Morphin war zufriedenstellend [128]. 2005 führten Jansen et al. einen Test an neun Patienten mit offenen Beinverletzungen durch. Dabei wurden drei verschiedenen Behandlungsvarianten untersucht: 0,5%iges Morphin-Hydrogel mit subkutaner Placebo-Infusion, Placebo-Gel mit 0,5%iger Morphin-Infusion und Placebo-Gel mit Placebo-Infusion. Die Schmerzen wurden über ein Zehn-Punkte-VAS erfasst. Sie verringerten sich im Verlauf von 24 Stunden mithilfe der drei Therapien ohne statistisch signifikante Unterschiede [58]. Skiveren et al. widerlegten die Wirksamkeit von lokal appliziertem Morphin. Sie beobachteten 28 Patienten mit aktinischer Keratose oder Basalzellkarzinom unter photodynamischer Therapie und gleichzeitiger Anwendung von 0,3%igem Morphingel. Es konnte keine statistisch eindeutige Schmerzlinderung erreicht werden [107]. Ein Jahr später veranschaulichte Welling an 59 Unfallpatienten mit Brandwunden, dass Morphin zu keiner deutlichen Schmerzreduktion führte [131].

7.3 Weitere Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines OLP und einer gleichzeitig bestehenden Hashimoto-Thyreoiditis festgestellt, da drei von 45 Patienten (6,7%) weiblichen Geschlechts in vorliegender Studie von beiden Erkrankungen gleichermaßen betroffen waren.

Lo Muzio et al. konnten erst kürzlich zeigen, dass 14,3% ihrer 105 untersuchten OLP Patienten ebenfalls eine Hashimoto-Thyreoiditis aufwiesen. Sie wiesen darauf hin, dass aufgrund der großen Anzahl an asymptomatischer und deshalb nicht diagnostizierter, chronischer Autoimmunthyreoiditis es nützlich wäre, wenn alle Frauen über 40 Jahre, die vom OLP betroffen sind, hinsichtlich ihrer Schilddrüsenfunktion überprüft würden. Im Umkehrschluss sollten alle Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis darüber informiert werden, dass möglicherweise für sie ein erhöhtes Risiko besteht, einen OLP zu entwickeln [69].

Desweiteren waren zwei der Studienpatientinnen an Neurodermitis, eine Patientin an Colitis ulcerosa und eine weitere an Polyarthritits erkrankt. Dies zeigt, wie in anderen Studien zuvor, die enge Beziehung zwischen Autoimmunerkrankungen und OLP. Die Compliance war durchgängig ausgezeichnet, was sich sowohl am gleichmäßig verteilten Medikamentenverbrauch innerhalb der Gruppen als auch durch das pünktliche Erscheinen der Patienten zu ihren Terminen zeigte.

7.4 Bias

Eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse ist bei Untersuchungen am Menschen nicht auszuschließen. Sowohl die Zuteilung der Patienten zu den jeweiligen Untersuchungsgruppen als auch die verblindete Durchführung können negativen Einfluss auf die Studiauswertung haben. Das Verlorengehen gesammelter Daten oder unvollständige Aussagen der Patienten stellen zudem ein hohes Bias-Risiko dar. In der vorliegenden Arbeit ist das größte Bias sicherlich durch falsche Angaben oder selektives Berichten bei der Befragung der Patienten entstanden und stellt auch in der Vielzahl der Studien zum OLP das höchste Verfälschungsrisiko dar [121]. Eine freundliche, sympathische Stimme des Untersuchenden und das Wissen des Patienten, dass er zur Erprobung eines neuen Medikamentes beiträgt, kann zu positiven Aussagen führen. Eine Patientin bezeichnete das verwendete Präparat als "ideal" und "Wundermittel", obwohl sie keine Besserung laut VAS erfuhr. Interessant war der Zeitpunkt der Schmerzevaluation im zeitlichen Zusammenhang mit den Mahlzeiten und der individuellen Mundhygiene [121]. Beispielsweise haben Patienten nach dem Verzehr saurer oder scharfer Speisen von einer besseren Wirksamkeit des Präparates berichtet. Gleichmaßen können sogenannte Codierfehler bei der Übertragung von Daten aus den Patientenunterlagen in SPSS oder eine falsche Dokumentation nicht

ausgeschlossen werden, wobei diese möglichen Fehler in vorliegender Studie mehrfach kontrolliert wurden.

7.5 Ausblick

Die Ergebnisse suggerieren, dass topisch angewandtes Morphinhydrochlorid positive Auswirkungen auf die Wundheilung und Schmerzlinderung bei der Behandlung von erosiven oder ulzerativen Läsionen des OLP hat, aber diese Wirkung sich ohne klinische Relevanz von dem angewendeten Placebo unterscheidet. Es ist anzunehmen, dass topisch verabreichte und aufgenommene Opioide die POR erreichen und diese stimulieren können. Anhand der hier erzielten Ergebnisse, vor allem bei dem Vergleich zwischen den Verum-Gruppen und der Placebo-Gruppe, sollten sich kommende Untersuchungen mit höheren Dosierungen und längeren Anwendungszeiträumen beschäftigen. Die Bedeutung und Wirkungsweise des Placebos sollte intensiver untersucht werden, vor allem bei Patienten mit höheren VAS-Ausgangswerten zum Schmerz. Eine breiter angelegte, multizentrische Studie mit größerer Studienpopulation ist notwendig, um die Ergebnisse zu verifizieren.

8 Abkürzungen

F κ -B	=	Faktor kappa-B
LP	=	Lichen planus
MMP	=	Matrixmetalloproteinasen
NF	=	nuklearer Faktor
OLP	=	Oraler Lichen planus
OLR	=	Orale lichenoide Reaktion
OR	=	Opioidrezeptoren
POR	=	periphere Opioidrezeptoren
TGF- β	=	Transforming-Growth-Factor/ Transformierender Wachstumsfaktor beta
TGO	=	oxidierter Triglycerolester
TNF- α	=	Tumornekrosefaktor alpha
UAW	=	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAS	=	Visuelle Analogskala

9 Literaturverzeichnis

1. Agarwal R, Saraswat A. Oral lichen planus: an update (2002). *Drugs Today (Barc)* (38): 533-47.
2. Agha-Hosseini F, Borhan-Mojabi K, Monsef-Esfahani HR *et al.* Efficacy of purslane in the treatment of oral lichen planus (2010). *Phytother Res* (24): 240-4.
3. Aguirre JM, Bagan JV, Rodriguez C *et al.* Efficacy of mometasone furoate microemulsion in the treatment of erosive-ulcerative oral lichen planus: pilot study (2004). *J Oral Pathol Med* (33): 381-5.
4. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB *et al.* Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations (2007). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (103 Suppl): S25 e1-12.
5. Al Johani KA, Hegarty AM, Porter SR, Fedele S. Calcineurin inhibitors in oral medicine (2009). *J Am Acad Dermatol* (61): 829-40.
6. Altman J, Perry HO. The variations and course of lichen planus (1961). *Arch Dermatol* (84): 179-91.
7. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases (1968). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (25): 31-42.
8. Antonijevic I, Mousa SA, Schafer M, Stein C. Perineurial defect and peripheral opioid analgesia in inflammation (1995). *J Neurosci* (15): 165-72.
9. Atherton DJ. Photochemotherapy in: R. S. Stern, J. A. Parrish and B. Johnson, *Handbook of Experimental Pharmacology 87/2, Pharmacology of the skin II* (1989 Springer Verlag, Berlin Heidelberg) Kapitel 38: 509-541.
10. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus--a demographic study (1987). *Community Dent Oral Epidemiol* (15): 52-6.

11. Back IN, Finlay I. Analgesic effect of topical opioids on painful skin ulcers (1995). *J Pain Symptom Manage* (10): 493.
12. Bagan-Sebastian JV, Milian-Masanet MA, Penarrocha-Diago M, Jimenez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus (1992). *J Oral Maxillofac Surg* (50): 116-8.
13. Bartho L, Szolcsanyi J. Opiate agonists inhibit neurogenic plasma extravasation in the rat (1981). *Eur J Pharmacol* (73): 101-4.
14. Bastami S, Frodin T, Ahlner J, Uppugunduri S. Topical morphine gel in the treatment of painful leg ulcers, a double-blind, placebo-controlled clinical trial: a pilot study (2012). *Int Wound J* (9): 419-27.
15. Becker JC, Houben R, Vetter CS, Brocker EB. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report (2006). *BMC Cancer* (6): 7.
16. Beers M, Berkow R. *The Merck Manual*, 6 (2000, Urban & Fischer): 995-996.
17. Bigliardi-Qi M, Sumanovski LT, Buchner S, Ruffli T, Bigliardi PL. Mu-opiate receptor and Beta-endorphin expression in nerve endings and keratinocytes in human skin (2004). *Dermatology* (209): 183-9.
18. Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M, Buechner S, Ruffli T. Expression of mu-opiate receptor in human epidermis and keratinocytes (1998). *J Invest Dermatol* (111): 297-301.
19. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G *et al.* Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist (2007). *J Am Acad Dermatol* (56): 979-88.
20. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M *et al.* Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study (2011). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (112): 328-34.

21. Boorghani M, Gholizadeh N, Taghavi Zenouz A, Vatankhah M, Mehdipour M. Oral lichen planus: clinical features, etiology, treatment and management; a review of literature (2010). *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* (4): 3-9.
22. Boyce AE, Marshman G, Mills RA. Erosive mucosal lichen planus and secondary epiphora responding to systemic cyclosporin A treatment (2009). *Australas J Dermatol* (50): 190-3.
23. Busch-Dienstfertig M, Stein C. Opioid receptors and opioid peptide-producing leukocytes in inflammatory pain--basic and therapeutic aspects (2010). *Brain Behav Immun* (24): 683-94.
24. Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin (1986). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (62): 393-6.
25. Campisi G, Giandalia G, De Caro V *et al.* 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 (2004). *Br J Dermatol* (150): 984-90.
26. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M *et al.* Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations (2009). *J Oral Pathol Med* (38): 227-33.
27. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus (1999). *Oral Dis* (5): 196-205.
28. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review (2009). *Minerva Stomatol* (58): 519-37.
29. Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR *et al.* Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma (2002). *Cancer* (95): 2230-6.

30. Cerchietti LC, Navigante AH, Korte MW *et al.* Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain: a pilot study (2003). *Pain* (105): 265-73.
31. Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial (2008). *Br J Dermatol* (158): 573-7.
32. Conklin RJ, Blasberg B. Oral lichen planus (1987). *Dermatol Clin* (5): 663-73.
33. Conrotto D, Carbone M, Carrozzo M *et al.* Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial (2006). *Br J Dermatol* (154): 139-45.
34. Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N *et al.* Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus (2008). *J Clin Periodontol* (35): 244-9.
35. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study (2005). *Cephalalgia* (25): 776-87.
36. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis (1990). *N Engl J Med* (323): 290-4.
37. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus (1999). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (88): 431-6.
38. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients (2002). *J Am Acad Dermatol* (46): 207-14.

39. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management (2005). *Oral Dis* (11): 338-49.
40. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies (2010). *Clin Dermatol* (28): 100-8.
41. Ferreira SH. Peripheral analgesia: mechanism of the analgesic action of aspirin-like drugs and opiate-antagonists (1980). *Br J Clin Pharmacol* (10 Suppl 2): 237S-245S.
42. Fiebich BL, Lieb K, Hull M *et al.* Effects of caffeine and paracetamol alone or in combination with acetylsalicylic acid on prostaglandin E(2) synthesis in rat microglial cells (2000). *Neuropharmacology* (39): 2205-13.
43. Flock P. Pilot study to determine the effectiveness of diamorphine gel to control pressure ulcer pain (2003). *J Pain Symptom Manage* (25): 547-54.
44. Frutos R, Rodriguez S, Miralles-Jorda L, Machuca G. Oral manifestations and dental treatment in menopause (2002). *Med Oral* (7): 26-30, 31-5.
45. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M *et al.* Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population (2004). *Oral Oncol* (40): 77-83.
46. Giustina TA, Stewart JC, Ellis CN *et al.* Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. A double-blind study (1986). *Arch Dermatol* (122): 534-6.
47. Goldsmith B, Burton JL, Staughton RCD. Immunosuppressive (Cytotoxic) and Immunostimulant drugs in: M. W. Greaves and S. Shuster, *Handbook of Experimental Pharmacology* 87, *Pharmacology of the skin II* (1989 Springer Verlag, Heidelberg) Kapitel 24: 307-327.
48. Goldstein A, Naidu A. Multiple opioid receptors: ligand selectivity profiles and binding site signatures (1989). *Mol Pharmacol* (36): 265-72.

49. Harewood GC, Murray JA, Cameron AJ. Esophageal lichen planus: the Mayo Clinic experience (1999). *Dis Esophagus* (12): 309-11.
50. Harpenau LA, Plemons JM, Rees TD. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus (1995). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (80): 161-7.
51. Hassan AH, Ableitner A, Stein C, Herz A. Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue (1993). *Neuroscience* (55): 185-95.
52. Hersle K, Mobacken H, Sloberg K, Thilander H. Severe oral lichen planus: treatment with an aromatic retinoid (etretinate) (1982). *Br J Dermatol* (106): 77-80.
53. Hodgson TA, Sahni N, Kaliakatsou F, Buchanan JA, Porter SR. Long-term efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus (2003). *Eur J Dermatol* (13): 466-70.
54. Holzgrabe U. 200 Jahre Morphin: Neuigkeiten aus der Forschung (2005). *Pharmazeutische Zeitung* (40): 32-32.
55. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation (2007). *J Oral Sci* (49): 89-106.
56. Jaber L, Swaim WD, Dionne RA. Immunohistochemical localization of mu-opioid receptors in human dental pulp (2003). *J Endod* (29): 108-10.
57. Jacobsen J. Topical opioids for pain #185 (2009). *J Palliat Med* (12): 380-1.
58. Jansen MM. Lack of analgesic effect from topical morphine in painful arterial leg ulcers (2005). *Br J Clin Pharmacol* (60): 674-674.

59. Karatsaidis A, Schreurs O, Axell T, Helgeland K, Schenck K. Inhibition of the transforming growth factor-beta/Smad signaling pathway in the epithelium of oral lichen (2003). *J Invest Dermatol* (121): 1283-90.
60. Kirby JD, Black M, MCGibbon D. Levamisole-induced lichenoid eruptions (1980). *J R Soc Med* (73): 208-11.
61. Köhler T. Rauschdrogen - Geschichte, Substanzen, Wirkung, Originalausgabe (2008, Verlag C.H.Beck oHG): 25-29.
62. Krajnik M, Zylicz Z, Finlay I, Luczak J, Van Sorge AA. Potential uses of topical opioids in palliative care--report of 6 cases (1999). *Pain* (80): 121-5.
63. Kraus J, Borner C, Giannini E *et al.* Regulation of mu-opioid receptor gene transcription by interleukin-4 and influence of an allelic variation within a STAT6 transcription factor binding site (2001). *J Biol Chem* (276): 43901-8.
64. Kuchler S, Wolf NB, Heilmann S *et al.* 3D-wound healing model: influence of morphine and solid lipid nanoparticles (2010). *J Biotechnol* (148): 24-30.
65. Lacoste-Ferre MH, Blandin M, Lodter J-P. Présentation d'un gel destiné aux porteurs de prothèses amovibles (Mai 2003). *Quintessence Int* (Alternatives prothèse & implantants)
66. Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HA. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment (2006). *Acta Derm Venereol* (86): 227-9.
67. Likar R, Sittl R, Gragger K *et al.* Peripheral morphine analgesia in dental surgery (1998). *Pain* (76): 145-50.
68. Lind PO. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report (1988). *Acta Odontol Scand* (46): 63-5.

69. Lo Muzio L, Santarelli A, Campisi G, Lacaita M, Favia G. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found (2013). *Clin Oral Investig* (17): 333-6.
70. Lodi G, Scully C, Carrozzo M *et al.* Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis (2005). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (100): 40-51.
71. Lodi G, Scully C, Carrozzo M *et al.* Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation (2005). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (100): 164-78.
72. Lodi G, Tarozzi M, Sardella A *et al.* Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial (2007). *Br J Dermatol* (156): 1336-41.
73. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F. Quality of life in patients with oral lichen planus (2010). *J Eval Clin Pract* (16): 111-3.
74. Lozada F. Prednisone and azathioprine in the treatment of patient with vesiculoerosive oral diseases (1981). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (52): 257-63.
75. Lu SY, Chen WJ, Eng HL. Dramatic response to levamisole and low-dose prednisolone in 23 patients with oral lichen planus: a 6-year prospective follow-up study (1995). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (80): 705-9.
76. Lundquist G, Forsgren H, Gajecki M, Emtestam L. Photochemotherapy of oral lichen planus. A controlled study (1995). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (79): 554-8.
77. Lundstrom IM, Anneroth KG, Bergstedt HF. Salivary gland function and changes in patients with oral lichen planus (1982). *Scand J Dent Res* (90): 443-58.

78. Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other (1947). *Ann. Math. Statist.* (Vol.18 No.1): 50-60.
79. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique (2008). *J Oral Pathol Med* (37): 447-53.
80. McCreary CE, McCartan BE. Clinical management of oral lichen planus (1999). *Br J Oral Maxillofac Surg* (37): 338-43.
81. Mcquay HJ, Carroll D, Guest P, Juniper RP, Moore RA. A multiple dose comparison of combinations of ibuprofen and codeine and paracetamol, codeine and caffeine after third molar surgery (1992). *Anaesthesia* (47): 672-7.
82. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients (1992). *J Am Acad Dermatol* (27): 935-42.
83. Neumann R, Dutt CJ, Foster CS. Immunohistopathologic features and therapy of conjunctival lichen planus (1993). *Am J Ophthalmol* (115): 494-500.
84. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A *et al.* Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study (2002). *Arch Dermatol* (138): 1335-8.
85. Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood (2007). *Arch Dermatol* (143): 472-6.
86. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue (1973). *Science* (179): 1011-1014.
87. Picard PR, Tramer MR, Mcquay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials (1997). *Pain* (72): 309-18.

88. Po AL, Zhang WY. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: a meta-analysis (1998). *Eur J Clin Pharmacol* (53): 303-11.
89. Pol O, Alameda F, Puig MM. Inflammation enhances mu-opioid receptor transcription and expression in mice intestine (2001). *Mol Pharmacol* (60): 894-9.
90. Poonawala T, Levay-Young BK, Hebbel RP, Gupta K. Opioids heal ischemic wounds in the rat (2005). *Wound Rep Reg* (13): 165-74.
91. Porzio G, Aielli F, Verna L *et al.* Topical morphine in the treatment of painful ulcers (2005). *J Pain Symptom Manage* (30): 304-5.
92. Potts AJ, Hamburger J, Scully C. The medication of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions (1987). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (64): 541-3.
93. Puehler W, Zollner C, Brack A *et al.* Rapid upregulation of mu opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation depends on neuronal conduction (2004). *Neuroscience* (129): 473-9.
94. Puehler W, Rittner HL, Mousa SA *et al.* Interleukin-1 beta contributes to the upregulation of kappa opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation (2006). *Neuroscience* (141): 989-98.
95. Regezi JA, Sciubba J, Jordan R. *Oral Pathology - Clinical Pathologic correlations*, 5th Edition (2008, Saunders Elsevier): 90-95.
96. Rook JM, Mccarson KE. Delay of cutaneous wound closure by morphine via local blockade of peripheral tachykinin release (2007). *Biochem Pharmacol* (74): 752-7.
97. Rook JM, Hasan W, Mccarson KE. Temporal effects of topical morphine application on cutaneous wound healing (2008). *Anesthesiology* (109): 130-6.

98. Sachs L, Hedderich J. Angewandte Statistik - Methodensammlung mit R, 12., vollständig neu bearbeitete Auflage (2006, Springer-Verlag): 307-318.
99. Salazar-Sanchez N, Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Sanchez-Siles M. Efficacy of topical Aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study (2010). *J Oral Pathol Med* (39): 735-40.
100. Santoro A, Majorana A, Bardellini E *et al.* NF-kappaB expression in oral and cutaneous lichen planus (2003). *J Pathol* (201): 466-72.
101. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC *et al.* Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management (1998). *Crit Rev Oral Biol Med* (9): 86-122.
102. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus (2008). *Br J Oral Maxillofac Surg* (46): 15-21.
103. Selley DE, Breivogel CS, Childers SR. Modification of G protein-coupled functions by low-pH pretreatment of membranes from NG108-15 cells: increase in opioid agonist efficacy by decreased inactivation of G proteins (1993). *Mol Pharmacol* (44): 731-41.
104. Sertürner F. Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure) nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums (1805). *Journal der Pharmacie* (14): 47-93.
105. Shapiro S, Wilk M. An Analysis of Variance Test of Normality (1965). *Biometrika* (Vol. 52, No. 3/4): 591-611.
106. Sharma A, Bialynicki-Birula R, Schwartz RA, Janniger CK. Lichen planus: an update and review (2012). *Cutis* (90): 17-23.
107. Skiveren J, Haedersdal M, Philipsen PA, Wiegell SR, Wulf HC. Morphine gel 0.3% does not relieve pain during topical photodynamic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (2006). *Acta Derm Venereol* (86): 409-11.

108. Stander S, Gunzer M, Metze D, Luger T, Steinhoff M. Localization of mu-opioid receptor 1A on sensory nerve fibers in human skin (2002). *Regul Pept* (110): 75-83.
109. Starke O, Völker B, Kapp A, Eckardt A. [Tacrolimus bei therapierefraktärem erosivem oralen Lichen planus-Ergebnisse eines innovativen Therapiekonzeptes] (2007). *Quintessence* (58, Nr.2): 121.
110. Stein C, Hassan AH, Przewlocki R *et al.* Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation (1990). *Proc Natl Acad Sci U S A* (87): 5935-9.
111. Stein C, Comisel K, Haimerl E *et al.* Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery (1991). *N Engl J Med* (325): 1123-6.
112. Stein C. Peripheral mechanism of opioid analgesia in: A. Herz and E. al., *Handbook of Experimental Pharmacology 104/2, Opioids II* (1993 Springer Verlag, Berlin Heidelberg) Kapitel 34: 91-103.
113. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids (1995). *N Engl J Med* (332): 1685-90.
114. Stein C, Pfluger M, Yassouridis A *et al.* No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia (1996). *J Clin Invest* (98): 793-9.
115. Stein C, Lang LJ. Peripheral mechanisms of opioid analgesia (2009). *Curr Opin Pharmacol* (9): 3-8.
116. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus (2000). *Br J Dermatol* (142): 449-56.
117. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus (2000). *Clin Dermatol* (18): 533-9.

118. Swift JC, Rees TD, Plemons JM, Hallmon WW, Wright JC. The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus (2005). *J Periodontol* (76): 627-35.
119. Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus (1992). *J Oral Pathol Med* (21): 456-8.
120. Thongprasom K, Chaimusig M, Korkij W *et al.* A randomized-controlled trial to compare topical cyclosporin with triamcinolone acetonide for the treatment of oral lichen planus (2007). *J Oral Pathol Med* (36): 142-6.
121. Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, Lodi G. Interventions for treating oral lichen planus (2011). *Cochrane Database Syst Rev* CD001168.
122. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients (1988). *J Oral Pathol* (17): 213-8.
123. Töpel A. *Chemie und Physik der Milch*, 2. Auflage (2007, Behr's Verlag): S. 136.
124. Tosti A, Peluso AM, Fanti PA, Piraccini BM. Nail lichen planus: clinical and pathologic study of twenty-four patients (1993). *J Am Acad Dermatol* (28): 724-30.
125. Traynor JR, Elliott J. delta-Opioid receptor subtypes and cross-talk with mu-receptors (1993). *Trends Pharmacol Sci* (14): 84-6.
126. Twillman RK, Long TD, Cathers TA, Mueller DW. Treatment of painful skin ulcers with topical opioids (1999). *J Pain Symptom Manage* (17): 288-92.
127. Van Der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE *et al.* A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus (1999). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (88): 307-10.

128. Vernassiere C, Cornet C, Trechot P *et al.* Study to determine the efficacy of topical morphine on painful chronic skin ulcers (2005). *J Wound Care* (14): 289-93.
129. Watterson G, Howard R, Goldman A. Peripheral opioids in inflammatory pain (2004). *Arch Dis Child* (89): 679-81.
130. Wei X, Li BQ, Zhou XD, Chen QM. Clinical effect of mycostatin paste plus dexamethasone paste in treatment of patients with OLP (2003). *J Clin Stomatol* (19): 568-9.
131. Welling A. A randomised controlled trial to test the analgesic efficacy of topical morphine on minor superficial and partial thickness burns in accident and emergency departments (2007). *Emerg Med J* (24): 408-12.
132. Wilcoxon F. Individual Comparison by Ranking Methods (Dec. 1945). *Biometrics Bulletin* (Vol. 1, No. 6): 80-83.
133. Wolf NB, Kuchler S, Radowski MR *et al.* Influences of opioids and nanoparticles on in vitro wound healing models (2009). *Eur J Pharm Biopharm* (73): 34-42.
134. Yarom N, Shani T, Amariglio N *et al.* Chromosomal numerical aberrations in oral lichen planus (2009). *J Dent Res* (88): 427-32.
135. Yilmaz N, Nisbet O, Nisbet C *et al.* Biochemical evaluation of the therapeutic effectiveness of honey in oral mucosal ulcers (2009). *Bosn J Basic Med Sci* (9): 290-5.
136. Yoke PC, Tin GB, Kim MJ *et al.* A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus (2006). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (102): 47-55.
137. Zakrzewska JM, Chan ES, Thornhill MH. A systematic review of placebo-controlled randomized clinical trials of treatments used in oral lichen planus (2005). *Br J Dermatol* (153): 336-41.

138. Zeppetella G, Paul J, Ribeiro MD. Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers (2003). *J Pain Symptom Manage* (25): 555-8.
139. Zeppetella G, Joel SP, Ribeiro MD. Stability of morphine sulphate and diamorphine hydrochloride in intrasite gel (2005). *Palliat Med* (19): 131-6.
140. Zeppetella G, Ribeiro MD. Morphine in intrasite gel applied topically to painful ulcers (2005). *J Pain Symptom Manage* (29): 118-9.
141. Zhou G, Xia K, Du GF *et al.* Activation of nuclear factor-kappa B correlates with tumor necrosis factor-alpha in oral lichen planus: a clinicopathologic study in atrophic-erosive and reticular form (2009). *J Oral Pathol Med* (38): 559-64.
142. Zhou L, Zhang Q, Stein C, Schäfer M. Contribution of opioid receptors on primary afferent versus sympathetic neurons to peripheral opioid analgesia (1998). *J Pharmacol Exp Ther* (286): 1000-6.
143. Zöllner C, Shaqura MA, Bopaiah CP *et al.* Painful inflammation-induced increase in mu-opioid receptor binding and G-protein coupling in primary afferent neurons (2003). *Mol Pharmacol* (64): 202-10.
144. Zöllner C, Stein C. Opioids in: C. Stein, *Handbook of Experimental Pharmacology* 177, Analgesia (2007 Springer Verlag, Berlin Heidelberg) Kapitel 2: 31-63.

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Cynthia Schramm, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Orale Applikation von Morphin zur Wundheilung und Schmerzlinderung bei Patienten mit erosivem und/oder ulzerativem Orale Lichen Planus" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

11 Lebenslauf

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

12 Danksagung

Frau Prof. Dr. Andrea-Maria Schmidt-Westhausen danke ich für die Möglichkeit und stete Unterstützung, innerhalb ihrer Abteilung diese Arbeit anfertigen zu dürfen.

Dank ihres Vertrauens und der umfassenden Unterstützung konnte ich wertvolle Erfahrungen sammeln.

Ebenso geht der Dank an viele Mitarbeiter des Bereichs für Oralmedizin. Katharina Achilles, Marion Henseler, Marlies Seelbinder und Monika May danke ich für die ständige Hilfsbereitschaft, aufmunternden Worte und wertvollen Ratschläge.

OÄ Dr. Christiane Nobel, FZÄ Rasha Kabbani und FZÄ Sofia-Maria Belouka danke ich vielmals für ihre Bereitschaft, Patienten zu akquirieren und für ihre Unterstützung in der Auswertung der Studienergebnisse.

Für die sehr gute und komplikationslose Zusammenarbeit bei der Herstellung und Koordination der Rezepturen danke ich ganz herzlich Frau Dr. Eberhardt und Frau Schwintzer.

Ebenso herzlich bedanke ich mich bei Frau Dr. Ruth Zaslansky für die ausgezeichnete Hilfestellung bei der Beantragung bei der Ethikkommission und die umfangreiche Diskussionsbereitschaft zu den Ergebnissen der Untersuchung.

Ich danke Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz für die biometrische und statistische Beratung.

Meinem Arbeitskollegen Herrn Dr. Wehnert danke ich recht herzlich für die ständige Bereitschaft zu themenbezogenen Diskussionen und der kritikreichen Hilfe zur Statistik.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium der Zahnmedizin ermöglichten und mir während der Anfertigung der Doktorarbeit unterstützend und verständnisvoll zur Seite standen.