

# Evidenz-basierte (S3) Richtlinie zum Lichen sclerosus

Gudula Kirtschig et al.  
2014

<http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/2014/S3-Guideline-on-Lichen-sclerosus.pdf>

# Warum eine Europäische Richtlinie zum LS?

- Es bestanden keine einheitlichen Leitlinien für die Behandlung des LS
  - BAD LL 2010
  - Niederländische LL 2012
- Chirurgen und konservative Spezialisten behandeln u.U. anders

# Was ist neu?

- viele Spezialisten beteiligt
  - medizinische & chirurgische
- keine Länderrestriktion
- Beratung bezüglich Risikofaktoren
- Zukünftige Strategien

# 17 Co-authoren

## **Fachgruppen**

- Dermatologie
- Gynäkologie
- Kinderchirurgie
- Urologie
  
- Patientenvertreter

## **Nationalitäten**

- Deutschland
- England
- Italien
- Lituenien
- Niederlande
- Österreich
- Schweiz
- Taiwan

# Methode

- Systematische Literatursuche im Februar 2015
- Durchsuchte Bibliotheken: MEDLINE, MEDLINE process, Embase, Cochrane library

**Frauen**



**Mädchen**



**Klinische Merkmale**

**"alter LS"**



Guido Barbagli

**V.a. LS prätibial & Penis**



**Klinische Merkmale**

- Es ist nicht immer nötig, eine Hautprobe zu nehmen
  - Der Grund für die Biopsie sollte genannt werden
- Biopsie bei unsicherer Diagnose
- Wenn die empfohlene Behandlung nach 12 Wochen nicht effektiv ist
  - Starke Kortisonbehandlung kann das feingewebliche Bild verändern
- Wenn bösartige Veränderungen vermutet werden
- Nach Beschneidung beim LS sollte die Vorhaut untersucht werden

**Wann eine Hautprobe entnehmen?**

# Ursache des LS

- Unbekannt
- Hormonelle Einflüsse?
- Genetische Veranlagung
  - Schwarze / hispanische > Weiße?
  - Positive Familiengeschichte 8-12%, f > m
- Immunologie - komplex
  - Autoimmun?
  - T-Zellen (Th-1)

- Frauen, die geboren haben **Köbner**
- Operation im Beckenbereich
- "mechanisches Zurückziehen der Vorhaut"
- Stark gewürzte Speisen
- Microinkontinenz
- Anti-androgenene Verhütungspille **Hormone**
- Fitzpatrick Phototyp 1 & 2 (in boys) **Gene**
- Diabetes mellitus (family & patient)
- Neurodermitis (in boys, Th 2) **Immunologie**
- Psoriasis (in women, Th 1)
- Autoimmunkrankheiten?

## **Risikofaktoren**

## US military case-control study of records, Hofer 2014: Minderdurchblutung & LS?

- hoher BMI (31 vs. 28)
- Coronararterienkrankheit (15 vs. 9%)
- Zuckerkrankheit (16 vs. 8%)
- Raucher haben mehr Strikturen bei LS
  
- Keine Assoziation mit z.B. Hyperlipidämie, Hypertension, Schlaganfällen, periphere Verschlusskrankheit oder anderen dermatologischen Krankheiten

**Risikofaktoren bei Männern**

## Assoziiert

- Carbamazepin bei einem Mann
- Imatinibmesylat (CML) bei einer Frau

## Negative Assoziation

- Kontrazeption: Progesteronmethoden
- Östrogensubstitution
- Beta-blocker
- ACE-Hemmer
- Karotenoide



# Drugs influencing LS

# Behandlung des LS - ist sie evidenzbasiert?

16 RCTs    äußerliche Behandlung

4 RCTs    systemische Behandlung

- Para-aminobenzoate vs placebo (Buxton 1990)
  - structurally similar to Sulfonamides
  - potassium salt is used in fibrotic skin disorders
  - 12g/d for 2 months in 25 patients
  - **no better effect than placebo**
  
- **Acitretin vs placebo** (Bousema 1994, Ioannides 2010)
  - vulval LS, n=46; male LS, n=51
  - 20 to 30 mg/day for 16 or 20 wks
  - less burning / itch (100 vs 85%/79%)
  - less signs: atrophy > hyperkeratosis > erosions
    - significant, 80-36% vs 54-8% in placebo group, females
    - 36 vs 6% of complete response in males

## **RCTs systemische Therapie**

- **Ciclosporin**
  - 3-4 mg/kg/d for 3 months in genital LS
- **Methotrexate**
  - 10-15mg/wk for at least 6 months in generalized LS
- **Hydroxycarbamide**
  - 1g/d for polycythaemia rubra vera; vulva LS improved after 1 month
- **Ceftriaxone, Penicillin G**
  - Shelley & Shelley (1999 & 2006)
- **Sulphasalazine (salazopyrine)**
  - 1-2 g/d in cutaneous LS
- **Vitamin A +/- Vitamin E or Vitamin D**
  - Calista 1994; Rongers 2003 0.5 micrograms VitD/d for 6 months
- **Fumarate / Dimethylfumarate: no publications**

**Positiver Effekt beim LS (Einzelfälle)**

- Geschlechtshormone
- Glukokortikosteroide
- Retinoide
- Calcineurininhibitoren
- Fibroblastenlysatscreme
- UV-Licht

**In RCTs untersuchte Lokalbehandlung**

- Testosterone 2% vs progesterone 2% vs clobetasol propionate 0.05% (Bracco 1993)
- Maintenance testosterone 2% vs placebo (Cattaneo 1996)
- Testosterone 2% vs placebo (Paslin 1991 / 1996)
- Progesterone 8% vs clobetasol propionate (Günthert 2015)

**Schlussfolgerung:**

**Kein signifikanter Vorteil** von lokalem Testosteron oder Progesteron verglichen mit Clobetasol

**RCTs Geschlechtshormone, topisch**

- Mometasone furoate+p vs **retinaldehyde**+mmf
  - no **conclusive result** from RCT (abstract) (Harms 2000)
  - Retinaldehyde 0.05% 2x/d for 1 month: histological improvement (Kaya&Saurat 2005)
- Mometasone furoate 0.05% vs placebo (Kiss 2001)
  - phimosis improved in 35% (7/20) boys after 5 wks (early & intermediated LS) vs none in placebo group
- **Clobetasol propionate vs mometasone furoate** (Virgili 2014)
  - 1x/day 4 wks, then alternate days for 8 wks (n=54)
  - in 90% vulval LS improved; no significant difference between groups

### Schlussfolgerung:

Guter Effekt von potenten & sehr potenten Kortisoncremes nach 12 Wochen

## RCTs topisch Vitamin A & Kortison

- **Clobetasol propionate vs pimecrolimus**

(Goldstein 2011)

- no difference in improvement of symptoms after 12 wks 1dd (n=38, vulva)
- Steroids superior in improving inflammation

- **Clobetasol propionate 0.05% vs topical tacrolimus 0.1%** (Funaro 2014)

- after 12 wks 1 dd: 68% in tacrolimus and 33% in clobetasol propionate group had still some signs of LS (n=55, vulva)

### **Schlussfolgerung:**

Nach 12 Wochen Behandlung sind sehr potente Kortisoncremes effektiver als Calcineurin-inhibitoren

**RCTs topisch Calcineurininh.**

- **UV-A1 Phototherapy** vs clobetasol propionate 0.05% (Terras 2014): n=30, **4x/wk UV** vs 1x/day steroid for 12 wks
- Significant improvement in vulval LS in both groups
- Clinician's score 36 vs 51%
  
- Skindex-29 & VAS for pruritus / burning &
- Histopathological reduction of inflammation significantly better in steroid group
  
- **UV-A1 in extragenital LS** (Kreuter 2002)  
4 x / wk 20 J/cm<sup>2</sup> for 10 weeks: 800 J/cm<sup>2</sup>
- Significant softening of the skin in 10 patients

### Schlussfolgerung:

UV-A1 ist effektiv beim LS; aber Kortisoncremes sind effektiver bei Vulva-LS; first-line für extragenitalen LS?

## RCTs UV-Licht & Fibroblastenlysat

- Potente bis sehr potente Kortisoncremes für 12 Wochen sind weiterhin die zu bevorzugende Therapie für die initiale Behandlung des genitalen LS
- Sie sind anderen äußerlichen Behandlungen überlegen

**Zusammenfassung Lokalbehandlung**

- Beschneidung kurativ bei vielen Jungen (?100%): komplette Entfernung der Vorhaut
- Risiko des Rezidivs bei Hypospadie oder bei dickeren Jungen (Kiss 2005, Becker 2011)
- Kurativ bei den meisten Männern (>90%) in frühen Stadien und wenn auf Glans und Vorhaut beschränkt (Depasquale 2000, Kulkarni 2009)

### Schlussfolgerung:

- Zirkumzision ist bei frühem LS evtl. heilend
- Retrospektive Studien einiger hundert Männer
- Langzeitdaten (Jahrzehnte) fehlen

## Chirurgische Interventionen, Männer

- Erhaltungsth. mit **topicalem Vitamin E** vs **Hautpflegecreme** (Virgili 2013)
  - tocopherol acetate containing oil once daily for 1 year was no better than cold cream
  - (n= 80, end of study 18 patients)
- **Proactive Erhaltungsth.** mometasone furoate 0.1% ointment vs cold cream or Vitamin E (Virgili 2013)
  - n=25 almost complete remission after initial 12 wks Rx followed by 52 wks maintenance:
  - No relapse in mmf group vs 40% in control group

**Erhaltungsbehandlung**



## Frauen

- 12 Wochen 1x täglich potente bis sehr potente Kortisonsalben/cremes (1+/A)
- Erhaltungsbehandlung: entweder Kortison-(1+/A) oder Calcineurininhibitoren-Salben 2x wöchentlich (3/D)
- Basiscremes verbessern LS (2+/3D)
- Seidenunterwäsche wirkt sich günstig aus (2+/C)

**Empfohlene Behandlung**



## Männer

- 12 Wochen 1x täglich potente bis sehr potente Kortisonsalben/-cremes (3/D)
- Falls keine komplette Remission: Beschneidung (Vorhaut & Glans) (3/D)
- Glans-resurfacing wenn danach noch symptomatisch
- Meatusstenose: (initialer LS oder nach Operation): Meatotomie or Meatoplastik

**Empfohlene Behandlung**



## Kinder

- 12 Wochen 1x täglich potente bis sehr potente Kortisonsalben/-cremes Jungen (1+/2+/B), Mädchen (3/D)
- Häufigkeit und Stärke der Kortisonsalben müssen den Umständen angepasst werden, da Nebenwirkungen häufiger bei Kindern auftreten
- Topikale Calcineurininhibitoren scheinen sicher und effektiv zu sein, sie sind für die initiale und Unterhaltbehandlung geeignet (3/D)
- Bei Jungen sollte eine kurative Behandlung angestrebt werden; falls Kortison nicht zur Heilung führt, wird eine Beschneidung empfohlen (3/D)

# Empfohlene Behandlung

## **Frauen**

- Therapie zielt auf Unterdrückung von Symptomen und klinischen Zeichen des LS
- Ideal: Prävention von Narben, Sklerose, Atrophie & Vulvakarzinom
- Heilung durch die Behandlung / permanente Remission sind selten
- Spontane Remission wird berichtet

## **Männer**

- Heilung kann bei Jungen und frühem LS beim Männern erreicht werden (?)
- Heilung: „Keine Symptome und klinische Zeichen nach Behandlung“
  - Ohne Rezidiv für viele Jahre / definitiv
- Gute Langzeitstudien, die dies beweisen, fehlen

**Was ist das Ziel der Behandlung?**

- Einfache, empfohlene Schemata anwenden
- Hautpflegemittel gebrauchen
- Potentielle Trigger meiden
- Verhütung mit anti-androgenen Eigenschaften vermeiden
- Screen auf Autoimmunkrankheiten bei klinischem Hinweis
- Das mögliche familiäre Vorkommen des LS im Auge behalten

## Weitere Empfehlungen

- LS ist ein Th-1 vermittelte Krankheit (Psoriasis)
  - anti-interferon gamma
  - anti-TNF alpha
- Retinoide
  - Erhöhung von epidermalem CD44
    - Rezeptor für Hyaluronsäure (Bindegewebe / Krebserkrankungen)
    - Interagiert mit anderen Liganden wie Kollagen und Matrix-metalloproteinasen
- Zusatz von lokalem Östrogen oder Retinoiden zu Kortisoncremes
- Stammzellen & thrombozytenreiches Plasma wird weiter untersucht

## Entwicklungen

## **Schema für Behandlung des genitalen LS**

- initial potente bis sehr potente Kortisoncremes für 12 Wochen
- Üblicherweise 1x tgl.
- Salben > Cremes
- Calcineurininhibitoren 2. Wahl, effektiv / sicher

## **Chirurgie bei Männern**

- Bei unkompliziertem LS sehr erfolgreich (Langzeiteffekt?)
- komplizierter LS mit Urethrabeteiligung erfordert erfahrenen Chirurgen

## **Erhaltungsbehandlung bei Frauen**

- Hautpflegemittel
- Seidenunterwäsche
- Mometasone furoat 0.1% 2x/Woche (Elocon® / Ecural®)

## **Extragenital**

- UV-A1 Licht für 10 Wochen
- sehr potente Kortisoncremes
- topical Tacrolimus 0.1%
- oral Kortison / MTX

# **Zusammenfassung**

**Fragen?**

**Antworten!**

**....**

- Kortisol ist ein körpereigenes Hormon, Nebenniere
  - Stresshormon
- Kortison wird synthetisch hergestellt, entspricht dem Kortisol ist aber stärker und
  - ein Entzündungshemmer
  - in hohen Dosen Immunsuppression
- Kortison  Kortisol

**Kortison - Kortisol**

- Kortisontabletten:
  - „Cushing“
  - Mondgesicht
  - Gewichtszunahme
  - Osteoporose
  - Hoher Blutdruck
  - Infektanfälligkeit ...
- Äußerlich angewandt:
  - Verdünnung der Haut
  - Eventuell mehr Infektionen
  - Nur bei großen Mengen Aufnahme in den Körper (max. 10g Clobetasol propionat/Monat)
  - „Fingertip-Einheit“ = 0.5g pro Applikation

## **Kortison - Nebenwirkungen**

- Nicht bekannt
- Aloe vera in Salben hat sich bei Lichen planus günstig ausgewirkt
- Mangelzustände sind nicht mit LS assoziiert (Vitamine, Zink etc.)
- Einflüsse durch Ernährung nur indirekt: sehr gewürzte Speisen, harter Stuhl... (Köbner?)

**Naturheilverfahren?**

- **Hautpflege**
  - Alles was Fett enthält, ist günstig
    - Paraffine / Vaseline
    - Deumavan
    - Möglichst ohne Parfüm
- **Trigger meiden**
  - Alles was mechanisch belastet:
  - Harter Fahrradsattel
  - Sitzen auf harten Stühlen
  - Eng sitzende Kleidung
  - Viel waschen, viel Seifenzusatz
  - Stuhl weichen halten, wenn LS perianal

**Unterstützende Behandlung**

Termine bei Hautarzt  
Dr. T. Schreiner  
Neckargasse 22  
72070 Tübingen  
Tel. 07071 – 52151

(Montags zwischen 12:00 und 14:00)

**Dr. G. Kirtschig**



**Weitere Fragen?**