

Klinischer Verlauf der chronisch-entzündlichen Dermatose Lichen sclerosus

Lisa Katharina Stähler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv-Doz. Dr. Christina Schnopp
2. Prof. Dr. Uta Behrends

Die Dissertation wurde am 09.03.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung
Klinikum rechts der Isar

der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:
Klinischer Verlauf der chronisch-entzündlichen Dermatose Lichen sclerosus

in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Fakultät, Institut, Lehrstuhl, Klinik, Krankenhaus, Abteilung

unter der Anleitung und Betreuung durch: Frau PD Dr. med. Christina Schnopp ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

- Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
- Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- Die vollständige Dissertation wurde in _____ veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung

hat der Veröffentlichung zugestimmt.

- Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

- Ich habe bereits am _____ bei der Fakultät für _____ der Hochschule _____ unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema _____ die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis: _____

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

- einverstanden, nicht einverstanden.

Ort, Datum, Unterschrift

für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	II
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Zielsetzung der Arbeit	1
1.2 Epidemiologie.....	2
1.3 Ätiologie	4
1.3.1 Autoimmunität.....	4
1.3.2 Genetische Prädisposition.....	6
1.3.3 Epigenetik.....	7
1.3.4 Hormonelle, traumatische und infektiöse Trigger	7
1.4 Symptome	8
1.5 Klinisch-dermatologisches Bild	9
1.6 Lebensqualität.....	11
1.7 Risikofaktoren	12
1.8 Diagnostik	12
1.9 Histologie	13
1.10 Differentialdiagnose	14
1.11 Therapie	15
1.11.1 Remissionsinduktion.....	16
1.11.2 Erhaltungstherapie	19
1.11.3 Nebenwirkungen der topischen Kortikosteroide	20
1.11.4 Pflege	21
1.12 Verlauf und Prognose	21
2 Material und Methoden.....	24
2.1 Ethik	24
2.2 Patientenrekrutierung.....	24
2.3 Patientenfragebögen.....	26
2.4 Statistische Auswertung	26
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Epidemiologie.....	27
3.2 Ätiologie	29
3.2.1 Familienanamnese	29
3.2.2 Assoziationen mit anderen Autoimmunerkrankungen.....	30
3.3 Symptome und Krankheitsausprägung	31

3.3.1	Symptome und klinisches Bild	31
3.3.2	Krankheitsausprägung.....	35
3.4	Lebensqualität.....	37
3.5	Diagnostik und Vordiagnosen	38
3.5.1	Diagnostik.....	38
3.5.2	Vordiagnosen	41
3.6	Therapie	42
3.6.1	Klassische Therapie	42
3.6.2	Therapieadhärenz	45
3.6.3	Therapieerfolg der klassischen Therapie und mögliche Einflüsse auf die Wirksamkeit.....	46
3.6.4	Alternative Methoden.....	52
3.6.5	Therapieerfolg der alternativen Methoden.....	52
3.7	Verlauf und Prognose	53
3.7.1	Wissen über Erkrankung und Patientenzufriedenheit	53
3.7.2	Erkrankungsdauer und Abheilung	53
3.7.3	Symptome in Kindheit.....	60
3.7.4	Maligne Entartung	61
4	Diskussion.....	62
4.1	Epidemiologie.....	62
4.2	Ätiologie	63
4.2.1	Familienanamnese	63
4.2.2	Autoimmunanamnese.....	64
4.3	Symptome und Krankheitsausprägung	66
4.3.1	Symptome	66
4.3.2	Krankheitsausprägung.....	68
4.4	Lebensqualität.....	70
4.5	Diagnostik und Differentialdiagnostik	71
4.5.1	Diagnostik.....	71
4.5.2	Differentialdiagnostik	73
4.6	Therapie	74
4.6.1	Klassische Therapie	74
4.6.2	Therapieadhärenz	75
4.6.3	Therapieerfolg der klassischen Therapie	76
4.6.4	Alternative Methoden.....	78
4.7	Verlauf und Prognose	79

4.7.1	Patientenzufriedenheit.....	79
4.7.2	Erkrankungsdauer	79
4.7.3	Symptome in Kindheit.....	81
4.7.4	Maligne Entartung	84
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	85
6	Literaturverzeichnis.....	86
7	Anhang.....	94
7.1	Patientenfragebogen.....	94
7.2	Klinische Bilder.....	103
7.2.1	Genitaler Lichen sclerosus mit charakteristischer Achter-Figur perineal	103
7.2.2	Unbehandelter genitaler Lichen sclerosus mit teilweisem Verlust der kleinen und großen Labien.....	104
7.2.3	Extragenitaler Lichen sclerosus am linken Augeninnenwinkel.....	105
7.3	Veröffentlichung von Teilen der Doktorarbeit.....	106
7.4	Tabellenverzeichnis	107
7.5	Abbildungsverzeichnis	108
7.6	Gender-Statement.....	109
8	Curriculum Vitae	110
9	Danksagung	111

Abkürzungsverzeichnis

%	<i>Prozent</i>
>	<i>größer als</i>
<	<i>kleiner als</i>
≥	<i>größer gleich</i>
≤	<i>kleiner gleich</i>
AI	<i>Autoimmunerkrankungen</i>
aTM	<i>alternative Therapiemethoden</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BP180	<i>Bullöse Pemphigoid Antigen 2</i>
BP230	<i>Bullöse Pemphigoid Antigen 1</i>
bzw.	<i>beziehungsweise</i>
CCR5	<i>C-C-Motiv-Chemokinrezeptor 5</i>
CXCR3	<i>CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 3</i>
d	<i>differenziert</i>
d.h.	<i>das heißt</i>
DLQI	<i>dermatologischer Lebensqualitäts-Index</i>
DMSO	<i>Dimethylsulfoxid</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
ECM1	<i>extrazelluläre Matrix Protein 1</i>
EDTA	<i>Ethylendiamintetraessigsäure</i>
ELP	<i>erosiver genitaler Lichen planus</i>
HLA	<i>humane Leukozyten-Antigene</i>
HPV	<i>humane Papillomviren</i>
IDH	<i>Isocitratdehydrogenase</i>
IFN γ	<i>Interferon gamma</i>
IgG	<i>Immunglobulin G</i>
KHK	<i>koronare Herzkrankheit</i>
kT	<i>klassische Therapie</i>
LS	<i>Lichen sclerosus</i>
MiR	<i>microRNA</i>
PDT	<i>photodynamische Therapie</i>
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
ST	<i>Systemtherapeutika</i>
TCI	<i>topische Calcineurin-Inhibitoren</i>
TCS	<i>topische Corticosteroide</i>
Treg	<i>regulatorische T-Zellen</i>
u	<i>usual</i>
UVB	<i>Ultraviolettstrahlung B</i>
VIN	<i>vulväre intraepitheliale Neoplasie</i>
VSCC	<i>vulvar squamous cell carcinoma</i>
z.B.	<i>zum Beispiel</i>

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Der Lichen sclerosus (LS) ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die hauptsächlich bei Frauen im fünften bis sechsten Lebensjahrzehnt, grundsätzlich aber bei beiden Geschlechtern und in jedem Alter im Bereich der Genitalien und seltener auch an anderen Körperstellen vorkommt. Der anogenitale LS wird aufgrund seiner Seltenheit, Unbekanntheit und der sehr häufigen Präsentation unspezifischer Symptome wie Brennen und Juckreiz vom Arzt oftmals nicht sofort erkannt. Dies führt dazu, dass die Betroffenen manchmal über Jahre hinweg ohne geeignete Therapiemaßnahmen mit ihren Beschwerden und möglichen Komplikationen leben müssen: Zum einen können sich auf dem Boden dieser Hauterkrankung bei fehlender Therapie im Verlauf Plattenepithelkarzinome der Haut ausbilden, zum anderen können irreversible, strukturverändernde Narbenbildung und Atrophie resultieren, was im Bereich der Genitalien unter anderem den fast vollständigen Verlust der äußeren Scheide bei Frauen bedeuten kann. Nicht zu vergessen ist der psychische Leidensdruck vieler Patienten, der zu einer stark geminderten Lebensqualität durch Einschränkungen im alltäglichen Leben in Bereichen wie Partnerschaft, Kleiderauswahl und sportlichen Aktivitäten (z.B. Fahrradfahren) führt. Diese weitreichenden Folgen könnten mittels frühzeitiger, geeigneter Therapie verringert oder nahezu gänzlich verhindert werden. Deshalb ist der Zeitpunkt bzw. die Art der Therapie bei dieser Erkrankung von besonderer Bedeutung (Kirtschig, 2018).

Nachdem der LS, vor allem bei Frauen, eine zweigipflige Erkrankungshäufigkeit präsentiert, nämlich präpubertär und postmenopausal, kam in der Vergangenheit die Frage nach dem Risiko von Kindern mit LS auf, in späteren Jahren Krankheitsrückfälle zu erleiden (Focseneanu et al., 2013). Daneben herrscht noch keine eindeutige Klarheit darüber, ob der LS immer einen chronischen Verlauf einnimmt, der eine lebenslange Therapie erfordert, oder ob nicht bei einigen Patienten eine dauerhafte Remission eintreten kann. Dies wurde insbesondere in Hinblick auf den Einflussfaktor der Pubertät immer wieder diskutiert und bis dato nicht eindeutig widerlegt oder bewiesen (Berth-Jones, Graham-Brown, & Burns, 1989; Powell & Wojnarowska, 2002; Smith & Fischer, 2009; Wallace, 1971). Auch sind bis heute weitere epidemiologische, symptomorientierte und therapeutische Aspekte des LS nicht zufriedenstellend erforscht. Vorliegende Fragebogen-Studie dient dazu, die oben genannten

Fragestellungen näher zu untersuchen. Sie stellt damit einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Erkrankung sowie zu einer optimierten Diagnose- und Therapiefindung für LS-Patienten jeglicher Altersklasse dar.

1.2 Epidemiologie

Prinzipiell sind genaue Aussagen bezüglich Prävalenz, Inzidenz, Geschlechterverteilung und ähnlichen Parametern des LS in der Gesamtpopulation aus diversen Gründen schwer zu treffen. Hier finden sich keine einheitlichen Zahlen in der Literatur.

Es wird angenommen, dass dies zum einen an der Unter-Diagnostizierung, zum anderen an der Stichprobenverzerrung liegt (Lee & Fischer, 2018). Andere Autoren nennen häufige Fehldiagnosen (Tong, Sun, & Teng, 2015), fehlende epidemiologische Studien und die Tatsache, dass die Erkrankung auch asymptomatisch verlaufen kann oder die Patienten selbst den Besuch eines Arztes aufschieben, als mögliche Gründe für die wenig aussagekräftigen Daten (Perez-Lopez & Vieira-Baptista, 2017).

Man kann sagen, dass der LS bei beiden Geschlechtern und in jedem Alter auftreten kann. Beim weiblichen Geschlecht wird eine zweigipflige Erkrankungshäufigkeit im präpubertären und peri- bzw. postmenopausalen Lebensalter beobachtet, beim männlichen Geschlecht liegt der Altersgipfel dagegen vermutlich im dritten Lebensjahrzehnt (Kizer, Prarie, & Morey, 2003). Früher ging man davon aus, der LS trete aufgrund hormoneller Einflüsse primär postmenopausal auf, neuere Studien berichten dagegen über einen häufigeren prämenopausalen Krankheitsbeginn, so zum Beispiel eine Studie von 2008, in der die Einnahme von oralen Kontrazeptiva bei prämenopausalen Frauen als möglicher Trigger für die Erkrankung beschrieben wurde (Günthert, Faber, Knappe, Hellriegel, & Emons, 2008). Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose im Erwachsenenalter wird zwischen 52,6 und 60,0 Jahren angegeben, jedoch mit einer Latenz vom Auftreten erster Symptome bis hin zur Diagnosestellung von ca. 68 Monaten. Diese Zahlen stellen ebenfalls einen eindeutigen zeitlichen Zusammenhang der Menopause mit der konsekutiven Manifestation des Lichen sclerosus in Frage (Perez-Lopez & Vieira-Baptista, 2017).

Mädchen scheinen typischerweise bereits in der frühen Kindheit zu erkranken. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose im Kindesalter wird bei Mädchen zwischen fünf

und acht Jahren (Maronn & Esterly, 2005; Nair, 2017) angegeben, bei Jungen dagegen schwankt es zwischen neun und elf Jahren (Nair, 2017). Hierbei sollte jedoch bedacht werden, dass die durchschnittliche Verzögerung der Diagnosestellung in Bezug auf die Mädchen bei 1,0 bis 1,6 Jahren liegt. An dieser Stelle sei besonders darauf hingewiesen, dass der LS bei Jungen eine häufige Ursache für eine erworbene Phimose sein kann, dies bei der therapeutischen Zirkumzision allerdings nicht immer diagnostiziert wird (Dinh, Purcell, Chung, & Zaenglein, 2016; Maronn & Esterly, 2005).

Frauen erkranken in etwa drei- bis zehnmal so häufig wie Männer (Kirtschig, 2016) und es treten etwa 7-15% aller Erkrankungsfälle im pädiatrischen Bereich auf (Tong et al., 2015). In einer gynäkologischen Praxis wurde eine Prävalenz von 1,7% beobachtet (Goldstein, Marinoff, Christopher, & Srodon, 2005). Die Prävalenz wird in neueren Studien höher geschätzt, sie schwankt in der Literatur zwischen 1:70 bis 1:1000 bei erwachsenen Frauen und 1:900 bei Kindern (Dinh et al., 2016). Die Inzidenzzahlen steigen mit den Jahren, so wurde die Inzidenz in einer Studie aus den Niederlanden von 2016 auf 14,6 pro 100.000 Frauen pro Jahr geschätzt, was etwa einer Verdopplung innerhalb von ca. 20 Jahren entspräche. Als Begründung dieses scheinbar enormen Anstiegs der Inzidenz werden eine erhöhte Biopsierate und ein geringeres zögerliches Verhalten der Patienten in Hinblick auf einen Arztbesuch angeführt (Bleeker, Visser, Overbeek, van Beurden, & Berkhof, 2016).

Wie bei den meisten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen wird grundsätzlich angenommen, dass der Lichen sclerosus bei Erwachsenen mit nur wenigen Ausnahmen ein Leben lang besteht (Lee & Fischer, 2018). Ob der in der Kindheit erworbene Lichen sclerosus, wie früher gehäuft angenommen, mit der Pubertät vollständig ausheilt (Berth-Jones et al., 1989; Wallace, 1971), wird heute in der Literatur oftmals angezweifelt (Ellis & Fischer, 2015; Powell & Wojnarowska, 2002; Smith & Fischer, 2009). Diese Fragestellung ist auch Gegenstand vorliegender Arbeit. Dass es in der Pubertät meist zu Verbesserungen der Symptomatik und des Hautbildes kommt, wird jedoch im Allgemeinen angenommen (Powell & Wojnarowska, 2002).

1.3 Ätiologie

Die Ursache der Krankheitsentstehung des Lichen sclerosus ist nicht eindeutig geklärt. Bislang gibt es verschiedene Ansätze, die die Pathogenese zu erklären versuchen und eine multifaktorielle Genese implizieren. Die Erkrankung wird mittlerweile als autoimmunes Geschehen eingeordnet. Daneben wird eine genetische Prädisposition vermutet, sowie neuerdings auch ein epigenetischer Hintergrund. Des Weiteren werden hormonelle Trigger, mechanische Traumen im Sinne eines Köbner-Phänomens sowie bei Männern ein kausaler Zusammenhang mit „Urinmikroinkontinenz“ und einer Phimose angenommen. Früher vermutete man dagegen eher eine infektiöse Genese.

1.3.1 Autoimmunität

Für die autoimmune These sprechen mehrere Faktoren. Einheitliche Meinungen gibt es darüber, dass es durch immunologische Veränderungen zu einer T-Zell-vermittelten Immunantwort kommt, welche eine anhaltende Entzündungsreaktion und Fibrosierung der Haut hervorruft. Es gibt Evidenz, dass es sich bei den T-Zellen um T-Helfer-Zellen vom Typ 1 (Th1-Zellen) handelt, da sie die Chemokin-Rezeptoren CXCR3 und CCR5 exprimieren und diese in einer experimentellen Studie von Terlou und Santegoets *et al* in LS-Biopsien erhöht vorlagen. Die Rolle der Th1-Zellen in Bezug auf Autoimmunität ist noch nicht vollständig verstanden, sie scheinen jedoch an der Induktion, Aufrechterhaltung und der Exazerbation von chronischen Entzündungen beteiligt zu sein. Die IFN γ -produzierenden Th1-Zellen stimulieren und attrahieren andere Immun- und Epithelzellen, welche wiederum Zytokine sezernieren, die als spezifische Liganden für die Th1-Zell-Rezeptoren fungieren. Dadurch wird die Th1-Antwort automatisch aufrecht erhalten und verstärkt, woraus eine chronische Entzündung resultiert (Liu, Callahan, Huang, & Ransohoff, 2005; Terlou et al., 2012). Weiterhin wurde in oben erwähnter Publikation eine Hochregulation von microRNAs (MiR-155) demonstriert (Terlou et al., 2012). Eine solche Hochregulation der MiR-155 wurde auch in diversen Studien bei anderen Autoimmunerkrankungen, wie z.B. der Multiplen Sklerose und der Rheumatoiden Arthritis, beobachtet (Junker et al., 2009; Stanczyk et al., 2008). Es wird davon ausgegangen, dass diese microRNAs eine Rolle bei der Modulation des Immunsystems spielen, indem sie die suppressive Funktion von

regulatorischen T-Zellen (Treg) reduzieren, dadurch in die Balance des Immunsystems eingreifen und dieses in Richtung Autoimmunität verschieben (Terlou et al., 2012).

Ein weiteres Merkmal sowohl des Lichen sclerosus als auch von Autoimmunerkrankungen allgemein ist das häufigere Vorkommen beim weiblichen Geschlecht (Powell & Wojnarowska, 1999). Ein weiterer Hinweis ergibt sich aus der Tatsache, dass Patienten mit LS häufiger auch gleichzeitig an weiteren Autoimmunerkrankungen leiden. Eine Studie von Cooper und Ali *et al* aus dem Jahre 2008 zeigte Häufigkeiten von 28% bei Frauen mit LS und gleichzeitig anderen Autoimmunerkrankungen im Vergleich zu 9% in der Kontrollgruppe auf, welche mit Zahlen aus früheren Studien übereinstimmen (Cooper, Ali, Baldo, & Wojnarowska, 2008; Harrington, 1981; Meyrick Thomas, Ridley, McGibbon, & Black, 1988). Am häufigsten wurde in oben genannter Studie als Komorbidität eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse detektiert, deren Prävalenz bei 16% lag, im Vergleich zur Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Normalbevölkerung von 11,9% im Jahre 1995 (Vanderpump et al., 1995). Hier variieren die Zahlen allerdings von Studie zu Studie sehr, so berichtet eine frühere Studie von Meyrick und Ridley *et al* von nur 6% in einer weiblichen Kohorte (Meyrick Thomas et al., 1988), eine Studie von Birenbaum und Young dagegen kommt sogar auf 30% (Birenbaum & Young, 2007). Auch in einer groß angelegten Studie aus Italien von 2016 ergaben die Daten eine erhöhte Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen, besonders der autoimmunen Hypothyreose, bei beiden Geschlechtern mit Betonung der Frauen (Virgili et al., 2017). Weitere mit dem LS assoziierte Autoimmunerkrankungen stellen die Vitiligo, Alopecia areata, perniziöse Anämie (durch autoimmune Destruktion der Intrinsic factor-produzierenden Belegzellen) und Morphea dar (Cooper et al., 2008). Auch werden in einzelnen Studien Komorbiditäten des metabolischen Syndroms, allen voran des Diabetes mellitus, der Psoriasis und der Zöliakie gemeinsam mit dem LS beobachtet (Hofer et al., 2014; Jacobs, Gilliam, Khavari, & Bass, 2014; Simpkin & Oakley, 2007). Hierbei ist jedoch bisher kein kausaler Zusammenhang gesichert worden.

Bei Männern mit LS werden weitere Autoimmunerkrankungen seltener beobachtet. So wurden beispielsweise bei einer 2017 publizierten Studie zu diesem Thema keine erhöhten Prävalenzen von Autoimmunerkrankungen bei einer männlichen Kohorte mit LS sowie keine erhöhten Autoantikörper im Serum gefunden (Kantere, Alvergren, Gillstedt, Pujol-Calderon, & Tunback, 2017).

Ein weiterer Indikator der autoimmunen Genese ist, dass in mehreren Studien im Serum zirkulierende IgG-Autoantikörper gegen das extrazelluläre Matrix Protein 1 (ECM1) bei etwa 70% der Patienten beider Geschlechter beschrieben wurden. Diese Antikörper wurden initial beforscht, da der Lichen sclerosus ähnliche klinische und histopathologische Eigenschaften wie die Lipoidproteinose aufweist, eine autosomal-rezessive Genodermatose mit Mutationen im ECM1-Gen (Edmonds et al., 2011; Hamada et al., 2003; Oyama et al., 2003). Das Vorliegen dieser Antikörper könnte ein Hinweis auf die Pathogenese des LS sein, jedoch nicht wie bei der Lipoidproteinose die alleinige Ursache, da sich diese nicht wie der LS in den Genitalien ausbreitet und diese auch keinen Risikofaktor für Plattenepithelkarzinome darstellt (Edmonds et al., 2011). Daneben wurden im Serum eines Drittels der Patienten mit LS in einer Studie von 2004 auch Antikörper gegen die Basalmembranzzone (BP180 bzw. BP230) gefunden (Howard, Dean, Cooper, Kirtshig, & Wojnarowska, 2004).

1.3.2 Genetische Prädisposition

Pathogenetisch wird beim LS auch eine genetische Prädisposition angenommen, da er bei ca. 12% familiär gehäuft vorkommt (Sherman et al., 2010). Diese These wird dadurch unterstützt, dass der LS mit HLA Klasse II-Antigenen assoziiert ist. So war bei einer Studie von 1995 die spezifische Gruppe der HLA DQ7-Antigene bei 50% der Patienten im Vergleich zu 25% in der Kontrollgruppe vorhanden (Marren et al., 1995). Ebendiese Antigene wurden vier Jahre später bei einer Kohorte von weiblichen Kindern mit LS untersucht, mit einem sogar noch höheren Ergebnis von 66% (Powell, Wojnarowska, Winsey, Marren, & Welsh, 2000). Auch eine neuere Studie von 2005 untersuchte das Vorliegen von HLA Klasse II-Antigenen und zeigte eine starke Assoziation mit der Anfälligkeit für die Hauterkrankung Lichen sclerosus (Gao et al., 2005). Eine familiäre Häufung in Bezug auf eine autoimmune Prädisposition geht ebenfalls aus der bereits oben vorgestellten Studie von Cooper und Ali *et al* hervor, in der die Prävalenz von Verwandten ersten Grades mit einer Autoimmunerkrankung bei 29% lag. Diese Zahlen unterliegen jedoch laut der Studie möglicherweise einer Erinnerungsverzerrung, da die jeweiligen Diagnosen der Verwandten nicht überprüft wurden (Cooper et al., 2008). Allerdings ergaben andere Studien ähnliche Zahlen (Meyrick Thomas et al., 1988).

1.3.3 Epigenetik

Neben den bereits beschriebenen Punkten geht man davon aus, dass der Lichen sclerosus auch einen epigenetischen Hintergrund hat. Unter Epigenetik versteht man funktionelle Veränderungen im Genom, die losgelöst von der DNA-Sequenz Einfluss auf die Genexpression und damit den zellulären Phänotyp eines Individuums haben können. In einer Studie von Gambichler *et al* von 2014 wurde die Annahme bestätigt, dass der LS mit einer Veränderung der Expression der Isocitratdehydrogenase (IDH) und einer damit abweichenden Hydroxymethylierung assoziiert ist (Gambichler, Terras, Kreuter, & Skrygan, 2014).

1.3.4 Hormonelle, traumatische und infektiöse Trigger

Wie bereits anfangs erwähnt, deutet das zweigipflige Erkrankungsalter besonders bei Frauen im präpubertären und postmenopausalen Alter auf mögliche hormonelle Faktoren in der Krankheitsentstehung hin. Hierzu finden sich eher ältere Publikationen, wie zum Beispiel eine Studie von 1999, in der ein Verlust von Androgen-Rezeptoren in der läsionalen genitalen sowie extragenitalen Haut im Vergleich zur gesunden Haut gezeigt werden konnte. Diese Beobachtung weist auf hormonelle Einflüsse in der Pathogenese des LS hin (Clifton, Bayer Garner, Kohler, & Smoller, 1999; Friedrich & Kalra, 1984). Neuerdings wurde auch das Turner Syndrom in Verbindung mit LS gebracht. In einer Arbeit von 2014 wurden 133 Frauen mit Turner-Syndrom und stattgefundenener Hormonbehandlung in der Jugend untersucht und in 17,3% ein Lichen sclerosus mittels einer klinischen Untersuchung diagnostiziert (Chakhtoura, Vigoureux, Courtillot, Tejedor, & Touraine, 2014).

Bei Männern hingegen scheinen traumatische Faktoren eine bedeutende Rolle bei der Entstehung des LS zu spielen. Dies weist möglicherweise auf eine geschlechterspezifische Genese hin (Kantere et al., 2017). So fiel in mehreren Studien auf, dass der LS nur bei Männern zu beobachten ist, die sich keiner Zirkumzision unterzogen hatten. Dies brachte die Theorie hervor, dass Urinreste aufgrund von einer sogenannten „Mikroinkontinenz“ oder „Tröpfeln“ zwischen der Vorhaut und der Glans zurückbleiben und so zu einer chronischen Okklusion dieses Raumes führen, wodurch das ortsständige Epithel dauerhaft irritiert wird, sich entzündet und sklerosiert. Es sei noch fragwürdig, ob diese chronische Entzündung durch den Urin selbst oder den isomorphen Reizeffekt, durch die Okklusion bedingt, entstehe. Dieser isomorphe

Reizeffekt, auch genannt KÖbner-Phänomen, wird häufig in Zusammenhang mit dem LS gebracht, wie auch in der Studie von Todd *et al* (Todd, Halpern, Kirby, & Pembroke, 1994). Die Theorie der Mikroinkontinenz wird dadurch unterstützt, dass bei Männern der perianale Bereich, der normalerweise nicht in Kontakt mit Urin steht, im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht nicht betroffen ist (Bunker, Patel, & Shim, 2013; Kravvas *et al.*, 2018). Im Widerspruch zu besagter Theorie steht allerdings die potentielle Manifestation des extragenitalen LS auch beim männlichen Geschlecht. Dieser Sachverhalt wird an späterer Stelle weiter diskutiert.

Zuletzt stehen mögliche infektiöse Trigger des LS im Raum, deren Stellenwert zur Entstehung der Erkrankung jedoch stark umstritten ist. Es handelt sich hierbei gehäuft um die Assoziation des LS mit einer HPV-Infektion (Nasca, Lacarrubba, & Micali, 2018) sowie einer Infektion durch *Borrelia burgdorferi* (Eisendle, Grabner, Kutzner, & Zelger, 2008; Fujiwara, Fujiwara, Hashimoto, & *et al.*, 1997).

1.4 Symptome

Juckreiz stellt laut verschiedenster Publikationen das häufigste Symptom des LS dar und wird je nach Studie von bis zu über 90% der Befragten angegeben (Dendrinis & Quint, 2013; Kirtschig *et al.*, 2015; Lee, Bradford, & Fischer, 2015). Frauen scheinen prinzipiell stärker davon betroffen zu sein als Männer. Daneben kann der Juckreiz von Brennen und Schmerzen begleitet werden. Weitere Symptome sind Blutungen von Hautfissuren der Vulva oder der perianalen Region, die häufig die Folge von Manipulation, wie z.B. Exkorationen, sind. Auch kann es bedingt durch Analfissuren zu Schmerzen beim Stuhlgang kommen (Perez-Lopez & Vieira-Baptista, 2017). Bei fortgeschrittener Krankheit, vor allem nach Fusion der Labia minora über dem Ausgang der Urethra, können Dysurie und Schwierigkeiten bei der Harnblasenentleerung auftreten. Sexuelle Dysfunktion ist bei Frauen mit anogenitalem LS aufgrund einer traumatischen Reizung des empfindlichen Epithels weit verbreitet. Als Folge resultieren Fissuren und Narbenbildung mit einer konsekutiv erschwerten Penetration beim Geschlechtsverkehr, verbunden mit einer gesteigerten Schmerzempfindung, was letztendlich zu einer signifikanten Dyspareunie führen kann. Manche Frauen beklagen in diesem Zusammenhang auch eine verminderte sexuelle Empfindung aufgrund einer „verborgenen Klitoris“, die im nächsten Abschnitt näher erläutert wird (Kirtschig, 2016; Vyas, 2017).

Bei Kindern mit Betonung des weiblichen Geschlechts dominieren ebenfalls Brennen, Schmerzen und Juckreiz im Bereich der anogenitalen Region. Auch kommen Dysurie und Blutungen aufgrund der Hautfissuren vor. Zwei Drittel der Mädchen leiden an sekundärer Obstipation, d.h. einer Obstipation, die in schmerzhaftem Stuhlgang und einem konsekutiven Vermeidungsverhalten begründet liegt (Dinh et al., 2016; Maronn & Esterly, 2005). Eine typische Komplikation bei Kindern mit Rhagaden im Analbereich stellt die Superinfektion mit Streptokokken der Gruppe A im Sinne einer perianalen streptogenen Dermatitis dar.

Bei Männern kann der LS prinzipiell ähnliche Symptome wie bei Frauen hervorrufen, jedoch beklagen sie seltener Juckreiz. Das eingeschränkte Sexualverhalten und Erektionsstörungen nehmen einen ähnlich hohen Stellenwert ein (Kantere et al., 2014). Der extragenitale Lichen sclerosus präsentiert sich in der Regel asymptomatisch (Kirtschig, 2016).

1.5 Klinisch-dermatologisches Bild

Typischerweise manifestiert sich der Lichen sclerosus im anogenitalen Bereich. Schätzungen zufolge weisen etwa 15-20% der Patienten auch extragenitale Läsionen auf. Der genitale LS imponiert als eine weißlich sklerosierte, atrophe Plaque, die gut definiert ist und meist in einer Achter-Konfiguration um die Vulva, das Perineum und die perianale Haut angeordnet ist (Lee & Fischer, 2018). In der Regel sind die Labia minora, der Sulcus interlabialis und der Dammbereich von der Erkrankung betroffen, weniger häufig die Labia majora (Kirtschig, 2018).

Besonders im perianalen Bereich präsentiert sich der LS bei Mädchen, häufig sieht man bei diesen auch Einblutungen (Dinh et al., 2016). Bei Männern sind die Prädilektionsstellen des LS die Glans penis, der Sulcus coronarius, sowie das Frenulum und die Vorhaut. Es können jedoch auch der Meatus urethrae sowie die Urethra selbst betroffen sein, nicht dagegen der perianale Bereich. Jungen weisen häufig gleichzeitig eine Phimose auf, die auch physiologisch bis zur Pubertät vorkommen kann und daher sorgfältig von einer pathologischen Vorhautverengung im Rahmen des LS differenziert werden muss (Dinh et al., 2016; Kirtschig, 2018).

Initial sind oft nur unspezifische Hautbefunde wie ein leichtes, flächiges Erythem, minimale Ödeme oder weißliche, blasse Läsionen zu erkennen (Kirtschig, 2018).

Später bilden sich typischerweise spezifischere Hautbefunde wie hyperkeratotische und sklerotische, zu Plaques konfluierende Papeln mit atrophischen Anteilen aus, die mit Fissuren und Ekchymosen einhergehen können. Als Folge können im Verlauf der Introitus vaginae bei Frauen sowie die Vorhaut und der Meatus bei Männern verengt werden, was häufig Schmerzen beim Wasserlassen und beim Geschlechtsverkehr provoziert (Kirtschig, 2018). Auf diese Weise entstandene Vernarbungen, vor allem an Klitoris und Labia minora, lassen das Bild der „verborgenen Klitoris“ entstehen und verursachen insgesamt eine stark veränderte Scheidenanatomie (Kirtschig, 2016; Lee & Fischer, 2018).

Die Hautveränderungen des Lichen sclerosus können äußerst variabel sein, so wird teilweise von multiplen, gesprenkelt wirkenden weißlichen Papeln oder Makulae berichtet sowie von verdickten, hyperkeratotischen Plaques oder Ödemen auf blasserem Grund bis hin zu Teleangiektasien und hämorrhagischer Blasenbildung. Daneben werden vereinzelt auch traumatische Ulzera oder bräunliche Hyperpigmentierungen beschrieben (Lee & Fischer, 2018). Die Zusammenschau dieser besagten Hautläsionen mit den beschriebenen Symptomen erzeugt meist ein unspezifisches Krankheitsbild, sodass die präzise und frühzeitige Diagnosestellung oft Schwierigkeiten bereitet.

Die Vagina selbst bleibt bis auf wenige Ausnahmen vom Befall des genitalen LS ausgespart. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass sie nicht aus plattenepithelartigem Gewebe aufgebaut ist, sondern aus Mukosa und der LS im Gegensatz zum Lichen planus in der Regel keine Schleimhaut befällt. Die wenigen Ausnahmen, in denen der Lichen sclerosus auch auf die Vagina übergeht, sind damit zu erklären, dass sich diese Schleimhaut betroffener Patienten durch chronische Irritation zu metaplastischem Plattenepithel umwandelt und sich der LS erst danach darauf entwickelt (Zendell & Edwards, 2013). Eine nicht zu vernachlässigende Eigenschaft des anogenitalen LS ist außerdem, dass diese chronisch entzündliche Hauterkrankung einen Risikofaktor für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Vulva bedeutet. Erste Hinweise darauf sind verhärtete Plaques oder Knoten sowie nicht heilende Ulzera (Kirtschig, 2016).

Der extragenital vorkommende LS ist vorrangig im Nacken-Schulterbereich und am oberen Stamm zu finden, seltener an den Handinnenflächen, Fußsohlen sowie an Kopf- und Gesichtshaut. Er scheint außer gelegentlichem Juckreiz wenig bis keine

Symptome zu bereiten. Ähnlich wie beim genitalen LS ist die betroffene Haut weißlich fleckig und teils auch papulös im Sinne einer Hyperkeratose und Sklerose verändert und hier teils nur schwer von einer Morphea abzugrenzen. Im Unterschied zur Morphea sind jedoch die Follikelöffnungen beim kutanen LS erhalten (Ganesan, Parmar, Das, & Gangopadhyay, 2015; Kirtschig, 2018).

1.6 Lebensqualität

Die Lebensqualität von Patienten mit Lichen sclerosus ist häufig deutlich reduziert (Lansdorp, van den Hondel, Korfage, van Gestel, & van der Meijden, 2013). In einer Studie von 2010 wurden dazu 215 weibliche Betroffene mit Hilfe von standardisierten Fragebögen befragt. Sie ergab, dass sexuelle Schwierigkeiten aufgrund von Schmerzen oder Vernarbungen eine führende Rolle bei den belastenden Faktoren einnehmen, gefolgt von Juckreiz und Schmerzen, Schamgefühl und einer erschwerten Kleiderauswahl. Es wurde beobachtet, dass ein größerer Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität mit einer größeren sexuellen Restriktion einhergeht. Diese Restriktion ergibt sich vor allem aus der Angst vor Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, was im Gegenzug die sexuelle Erregung, das Bedürfnis danach und die Befriedigung schmälert (Van de Nieuwenhof et al., 2010). Auf ein mögliches eingeschränktes Sexualleben bei Frauen mit LS wurde bereits in einer Publikation von 1995 hingewiesen (Dalziel, 1995). Zu dem Ergebnis einer erniedrigten Frequenz und Qualität des Geschlechtsverkehrs kam auch eine Studie von 2014 (Haefner et al., 2014). Die potentiellen Folgen und Komplikationen des LS, die von einer lebenslangen Therapie bis hin zu Partnerwahl, erschwerter Schwangerschaft und Malignität reichen, können relevante Auswirkungen auf die Psyche der Patienten haben. Die hier angesprochene Problematik ist meist Folge einer längeren Krankheitsgeschichte und wird durch verschiedenste Faktoren beeinflusst. Durch die bereits früher entstandenen physischen und psychischen Schäden kann so einigen Patienten in manchen Fällen trotz objektiv hochwirksamer Therapie zu keiner Verbesserung der Lebensqualität mehr verholfen werden (Lee & Fischer, 2018).

1.7 Risikofaktoren

Über Risikofaktoren, die die Krankheitsentstehung des LS initial beeinflussen, gibt es derzeit keine gesicherten Erkenntnisse. Mögliche Trigger sind größtenteils im Kapitel *Ätiologie* beschrieben, weshalb sie im Folgenden nur beispielhaft aufgegriffen werden. So wird angenommen, dass der isomorphe Reizeffekt durch mechanische Reizung des anfälligen Gewebes, wie zum Beispiel durch Kratzen, Verletzungen oder enge Kleidung, den LS hervorrufen kann (Kirtschig et al., 2015; Todd et al., 1994). Auch eine Rolle scheint der Kontakt zu Urin, vor allem bei Vorhautverengung, zu spielen (Bunker et al., 2013). Dabei ist jedoch zu bedenken, dass der LS beim Mann seinerseits häufig zu einer Phimose führt oder eine vorhandene Phimose verstärkt. Es gibt Hinweise, dass auch Medikamente wie das Antikonvulsivum Carbamazepin und der Proteinkinaseinhibitor Imatinib (Kirtschig, 2018), sowie Infekte durch *Borrelia burgdorferi* und HPV möglicherweise eine Triggerfunktion übernehmen können (Eisendle et al., 2008; Nasca et al., 2018). Diese sind jedoch nicht hinreichend belegt worden. Weiterhin wurde ein erhöhtes Risiko des LS in Zusammenhang mit atopischer Dermatitis bei Jungen, einem hellen bis sehr hellen Hauttyp, Operationen des Beckenraumes sowie mit KHK, einem erhöhten BMI und Diabetes mellitus jeweils bei Männern und zuletzt mit der Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit antiandrogenen Eigenschaften beschrieben (Kirtschig et al., 2015).

1.8 Diagnostik

In den meisten Fällen ist es möglich, die Diagnose des Lichen sclerosus klinisch zu stellen. Dies sollte nach einer gründlichen Anamnese auch unter Einbeziehung autoimmuner Vorerkrankungen und der Familienanamnese sowie nach Ganzkörperuntersuchung einschließlich der Körperöffnungen erfolgen (Perez-Lopez & Vieira-Baptista, 2017). Besonders bei fortgeschrittener Erkrankung ist diese oft eine klare Blickdiagnose. In anfänglichen Stadien können die Hautläsionen jedoch, wie bereits beschrieben, unspezifischer sein, sodass keine sichere Diagnose gestellt werden kann. In diesem Fall sollte eine histologische Sicherung mithilfe einer Biopsie erfolgen (Kirtschig, 2018). Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass eine Biopsie nicht immer aufschlussreich ist, selbst wenn der klinische Befund charakteristisch ist. Im Anfangsstadium und nach einer topischen Steroid-Therapie können die typischen histopathologischen Merkmale fehlen (Niamh, Naveen, & Hazel,

2009; Regauer, Liegl, & Reich, 2005). Um letzteres zu verhindern, wird angeraten, eine Biopsie vor der Therapie bzw. erst nach vierwöchigem Absetzen der antientzündlichen Behandlung zu entnehmen (Kirtschig, 2016). Eine Richtlinie zur Diagnostik des LS von 2010 empfiehlt eine regelhafte Biopsie bei atypischen Hautveränderungen, diagnostischer Unsicherheit und Malignitätsverdacht. Weiterhin sollte sie bei Therapieversagen sowie bei diagnostischer Überschneidung mit der Morphea bei extragenitalem LS durchgeführt werden. Außerdem empfiehlt sich eine Biopsie pigmentierter Areale, um ein mögliches melanozytäres Geschehen auszuschließen und vor Einsatz von systemischen second-line-Therapeutika (Neill, Lewis, Tatnall, & Cox, 2010). Die Probe sollte möglichst aus einer Übergangszone eines länger bestehenden, typisch weißlichen und gesunden Hautareales in Lokalanästhesie mit einer 4 Millimeter-Stanze entnommen werden (Perez-Lopez & Vieira-Baptista, 2017). Bei Kindern ist man mit der Indikationsstellung der Biopsie zurückhaltender, da sie ein traumatisches Erlebnis darstellen kann (Kirtschig, 2016). Manche Autoren plädieren für eine konsequente histologische Sicherung der Diagnose bei jedem Erwachsenen. Sie sind der Auffassung, die Diagnose müsse definitiv bestätigt sein, bevor die Patienten über ihre Erkrankung mit ihren möglichen malignen Folgen und der wahrscheinlich lebenslangen Therapie aufgeklärt werden (Lee, Bradford, & Fischer, 2017). Die meisten Autoren favorisieren jedoch keine routinemäßigen Biopsien (Dinh et al., 2016; Kirtschig et al., 2015; Neill et al., 2010).

1.9 Histologie

Typischerweise weist der LS in der Histologie eine atrophe Epidermis mit Merkmalen einer Interface-Dermatitis mit Hyalinisierung der oberen Dermis und einem darunterliegenden bandförmigen lymphozytären Infiltrat auf. Daneben ist eine Orthohyperkeratose mit einer Degeneration der basalen Keratinozyten zu erwarten. In späteren Stadien wird die krankheitstypische dermale Sklerose sichtbar, die den LS dann klar gegenüber dem Lichen planus oder unspezifischen Ekzemen abgrenzt (Niamh et al., 2009). Zur weiteren Differenzierung vom Lichen planus können beim LS psoriasiforme lichenoide Muster, der Verlust von dermalen elastischen Fasern der Papillen, eine basale Epidermotropie, sowie eine Verdickung der Basalmembran als histologische Merkmale hinzugezogen werden (Kirtschig et al., 2015). Die wichtigste

Differentialdiagnose des extragenitalen LS ist die Morphea, hier ist eine eindeutige Abgrenzung auch histologisch häufig schwierig (Kreuter et al., 2012).

1.10 Differentialdiagnose

Es gibt mehrere Hauterkrankungen, die ein ähnliches Erscheinungsbild wie der Lichen sclerosus aufweisen können und deren klinische Differenzierung für viele Ärzte eine Herausforderung darstellen kann. Eine solche Hauterkrankung ist der erosive genitale Lichen planus (ELP), dem ebenfalls eine autoimmune Genese zugeschrieben wird und der in Bezug auf das klinische Bild und die subjektiven Symptome dem LS sehr ähneln kann. Er weist in der Regel zwar charakteristische histologische Merkmale auf, anhand derer eine Differenzierung möglich ist, jedoch können diese auch unspezifisch sein oder beide Hauterkrankungen sogar koexistieren. Dies kann einer eindeutigen Diagnosestellung im Weg stehen.

Auch ist der Lichen simplex chronicus, der als eine Unterform der atopischen Dermatitis erachtet wird, vom Lichen sclerosus abzugrenzen. Initial stehen bei diesem das Kratzen und Reiben aufgrund des besonders nächtlich imponierenden Juckreizes im Vordergrund. Die Diagnosestellung bedarf allerdings meist keiner Biopsie, da sich klinisch die typische Lichenifikation der Haut zeigt.

Eine weitere Differentialdiagnose stellt das Ekzem dar, das atopischen, irritativ-toxischen oder allergischen Ursprungs sein kann. Ein Ekzem jeglicher Ätiologie lässt sich vom LS unter anderem durch die dominante Manifestation an den Labia majora unterscheiden, da beim LS wie bereits erwähnt typischerweise die Labia minora betroffen sind.

Weiterhin werden erste Anzeichen eines LS vielfach als typische Symptomatik eines postmenopausalen Östrogenmangels verkannt. Durch einen Östrogenmangel können zwar vor allem die Labia majora an Elastizität verlieren und die Labia minora blasser erscheinen, derartig drastische Veränderungen wie bei einem LS sind dagegen nicht zu erwarten. Außerdem müsste in diesem Fall eine zweiwöchige Östrogen-Therapie zu einem vollständigen Rückgang der Beschwerden führen. Da beide Krankheitsbilder gerade bei Patientinnen im postmenopausalen Lebensabschnitt auftreten, sei darauf hingewiesen, dass auch sie häufig koexistieren.

Eine weitere Erkrankung, die vor allem in der Genitalregion mit dem LS verwechselt werden kann, ist die Vitiligo. Klinisch manifestiert sie sich in Form von diskreten, gut abgrenzbaren, weißen Makulae vorrangig im Bereich der Genitalien, des Gesichts, der Körperöffnungen, der Axillae und Leisten sowie der Hände. Im Unterschied zum LS gibt es bei der Vitiligo keine epidermale Beteiligung, sowie keine entzündlichen Veränderungen. Sie kann in jedem Alter auftreten, subjektive Symptome fehlen hierbei. Aufgrund der autoimmunen Genese bei der Vitiligo gibt es auch hier einige Berichte über das gemeinsame Vorkommen der beiden Hauterkrankungen.

Ein sehr häufiges, mit Juckreiz und Brennen einhergehendes Krankheitsbild eines allgemeinen gynäkologischen Patientenkollektivs ist darüber hinaus auch die Candidavulvovaginitis, die differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden sollte.

In seltenen Fällen müssen die Psoriasis, die genital in den Intertrigines vorkommend als inverse Psoriasis bezeichnet wird, der Morbus Paget (Paget-Karzinom) sowie das membranöse muköse Pemphigoid von einem LS abgegrenzt werden (Vyas, 2017).

Bei Kindern können die typischen Zeichen eines ausgeprägten LS mit Einblutungen, Einrissen und Vernarbungen an ein Missbrauchsgeschehen denken lassen. Diese wichtige Differentialdiagnose sollte einbezogen werden, im Zweifel sollte hier immer ein Spezialist hinzugezogen werden, um unnötige Traumatisierungen zu vermeiden (Wood & Bevan, 1999).

Der rein extragenitale LS ist aufgrund seiner morphologischen Eigenschaften, wie im Abschnitt „Klinisches Bild“ bereits erwähnt, am ehesten mit einer Morphea zu verwechseln. Auch die Koexistenz dieser beiden Erkrankungen steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit der autoimmunen Genese und wird in neueren Studien zunehmend beobachtet (Kreuter et al., 2012).

1.11 Therapie

Eine frühzeitige, adäquate Therapie des Lichen sclerosus zielt nicht nur auf die Symptomkontrolle, sondern auch auf die Prävention von Langzeitfolgen und Komplikationen wie Vernarbungen, Atrophie und nicht zuletzt die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms ab. Bei Jungen und Männern wird dagegen derzeit sogar eine mögliche Heilung durch eine geeignete Behandlung diskutiert, belegt ist dies durch Langzeitstudien allerdings nicht (Kirtschig et al., 2015). Auch für den kindlichen LS

liegen bisher keine zuverlässigen Daten über den Langzeitverlauf vor. Daher sollten die Patienten über den prinzipiell chronischen Verlauf ihrer Erkrankung in Kenntnis gesetzt werden. Es wird mehrheitlich angenommen, dass die verschiedenen Therapieformen keine Heilung, sondern lediglich eine Symptomkontrolle erzielen können und deshalb möglicherweise ein Leben lang angewendet werden müssen (Perez-Lopez & Vieira-Baptista, 2017). Je früher die Therapie begonnen wird, desto besser scheint die Wirksamkeit zu sein (Patrizi, Gurioli, Medri, & Neri, 2010) und desto wahrscheinlicher werden irreversible Langzeitfolgen verhindert (Dinh et al., 2016).

Die verschiedenen Therapieoptionen bestehen aus topischer, physikalischer und systemischer Therapie. Prinzipiell gilt es, die (auto-)inflammatorischen Vorgänge der Erkrankung zu unterdrücken. Deshalb werden vorrangig Immunsuppressiva angewandt (Lee et al., 2015). Das Therapiemanagement setzt sich aus zwei Phasen zusammen: erstens der Remissionsinduktion und zweitens der Erhaltungstherapie. Bevor die Therapie begonnen wird, sollte die Schwere der Krankheitsausprägung bestimmt werden und die Therapie im Verlauf stetig daran angepasst werden (Lee et al., 2015).

1.11.1 Remissionsinduktion

Topische Therapie

Goldstandard ist initial die Anwendung eines potenten bis sehr potenten topischen Glukokortikosteroids. Dies wurde erstmals in einer Studie aus dem Jahre 1991 erfolgreich etabliert (Dalziel, 1995) und in nachfolgenden Studien bestätigt (Bradford & Fischer, 2010; Garzon & Paller, 1999). Es gibt hierzu keine einheitlichen Therapieregimes, sie sind jedoch alle auf die gleichen Behandlungsziele ausgerichtet. Die Leitlinie der British Association of Dermatologists von 2018 empfiehlt bei anogenitalem LS die Anwendung von Clobetasolpropionat (0,05%) in einer Salbengrundlage zuerst einmal täglich mit stetiger monatlicher Reduktion über 3 Monate hinweg, gemäß der Krankheitsaktivität. Bei länger bestehenden Symptomen kann die Therapie nach Rücksprache auch weitergeführt werden und bei steroidresistenten, hyperkeratotischen Arealen nach Malignitätsausschluss die intraläsionale Injektion von Triamcinolon erwogen werden. Bei fehlendem Therapieansprechen wird nahegelegt, die Patienten an eine Spezialklinik zu überweisen. Ein Therapieversagen über ein bis drei Monate bei Männern bzw. Jungen

mit Phimose stellt die Indikation zur Zirkumzision durch einen Spezialisten dar (Lewis et al., 2018). Eine Alternative zu Clobetasolpropionat stellt Mometasonfuroat (0,1%) dar, das sich in einer Studie von 2016 als wirkungsgleich erwies (Corazza, Borghi, Minghetti, Toni, & Virgili, 2016). Es gibt keine endgültige Klarheit darüber, ob nicht auch andere potente bis sehr potente topische Glukokortikosteroide ebenbürtig sind. Dies scheint allerdings, ebenso wie genaue Therapieschemata, von keiner solchen Relevanz zu sein wie die Tatsache, sich bei der Auswahl des Kortikosteroids an der Krankheitsausprägung zu orientieren und regelmäßige follow-up Termine zur Aufrechterhaltung der Compliance zu vereinbaren (Lee & Fischer, 2018).

Aus der Gruppe der topischen Therapeutika gelten bisher nur die genannten Kortikosteroide als evidenzbasiert. Diese sind in der Literatur sowohl für Erwachsene, als auch für Kinder als sehr wirksam beschrieben. Ein längeres Therapieversagen sollte den Behandler dazu veranlassen sollte, die Diagnose zu überprüfen, die Compliance zu hinterfragen bzw. sonstige Einflussfaktoren wie maligne Entartung, Allergien, Superinfektionen oder Östrogenmangel auszuschließen. Die topischen Immunmodulatoren Tacrolimus und Pimecrolimus werden nur als Zweit-Linien-Therapie empfohlen. Sie bieten zwar den Vorteil, weniger Hautatrophie zu induzieren, jedoch könnten sie bei langfristiger Anwendung aus theoretischen Überlegungen heraus (Calcineurininhibitoren systemisch erhöhen das Plattenepithelkarzinomrisiko) das Malignitätsrisiko erhöhen. Dazu existieren bisher allerdings keine wissenschaftlichen Untersuchungen. Das Therapieansprechen durch ein potentes Kortikosteroid sollte in etwa alle sechs Wochen im Rahmen eines follow-up-Termins kontrolliert werden. Dies dient zusätzlich der Patientenedukation der Betroffenen, da sich viele nach Eintritt der Remission dauerhaft geheilt fühlen könnten. Jedoch ist an dieser Stelle prinzipiell wichtig, den Stellenwert der Erhaltungstherapie zu vermitteln (Kirtschig et al., 2015; Lee & Fischer, 2018).

Physikalische Therapie

Beim therapieresistenten bzw. fortgeschrittenen LS müssen in seltenen Fällen weitere Therapiemethoden in Betracht gezogen werden. Chirurgische Maßnahmen kommen in der Regel nur zur Behandlung von Komplikationen bei Erwachsenen zum Einsatz und unterliegen einer strengen Indikationsstellung. Nach der chirurgischen Intervention wird die regelmäßige Anwendung von topischen Kortikosteroiden empfohlen, um das Köbner-Phänomen zu unterdrücken (Perez-Lopez & Vieira-

Baptista, 2017). Bezüglich dieser chirurgischen Maßnahmen, wie beispielsweise der Perineotomie, Adhäsiolyse oder Vulvarekonstruktion, liegen bei entsprechender Indikation größtenteils positive Daten vor (Bradford & Fischer, 2013; Brauer, van Lunsen, Laan, & Burger, 2016; Flynn, King, Rieff, Krapf, & Goldstein, 2015; Goldstein & Burrows, 2007). Bei Jungen und Männern sollte eine chirurgische Intervention im Sinne einer Zirkumzision bereits nach dem Fehlschlagen des ersten Therapieversuchs mit Kortikosteroiden erwogen werden. Mit dieser Methode soll der okklusive Effekt der Vorhaut behoben werden. Die Erfolgsquoten nach dieser Intervention im Sinne einer Symptombefreiung werden mit 76% angegeben. Bei vielen Männern ist demnach durch eine Zirkumzision auf lange Sicht eine Heilung der Erkrankung zu erwarten (Edmonds et al., 2012). Es gibt immer wieder Versuche, weitere interventionelle Maßnahmen zu etablieren, wie z.B. eine intraläsionale Injektion von „platelet-rich plasma“ oder der „lipo-injection“, wozu es jedoch keine kontrollierten Studien gibt (Boero et al., 2015; Goldstein, King, Runels, Gloth, & Pfau, 2017). So verhält es sich auch mit ablativen Laserverfahren, die sich in Kombination zur Basistherapie bei einer kleinen Patientengruppe mit besonders schwer therapierbarem LS als nützlich erwiesen (Lee, Lim, & Fischer, 2016) sowie der Phototherapie, einschließlich der PDT, die beim extragenitalen LS mit Hilfe von Schmalband-UVB Erfolge gezeigt hat (Colbert, Chiang, Carlin, & Fleming, 2007).

Systemtherapie

Eine Systemtherapie findet beim Lichen sclerosus, vor allem bei der häufigeren genitalen Form, für gewöhnlich keine Anwendung, da er meist durch eine geeignete topische Therapie gut zu kontrollieren ist. Bei einem generalisierten, extragenitalen LS können Patienten allerdings laut einer Publikation von 2009 auch von einer Systemtherapie profitieren. Diese berichtet von einem signifikanten Rückgang der Krankheitsausprägung unter gepulster Hochdosis-Kortison-Therapie kombiniert mit einer Niedrigdosis-Methotrexat-Therapie über sechs Monate bei moderaten Nebenwirkungen, die nach Therapieende wieder verschwanden (Kreuter et al., 2009). Vereinzelt finden auch Therapieversuche mit Cyclosporin A, systemischen Retinoiden oder dem Malariaprophylaktikum Hydroxychloroquin statt, über die jedoch keine hinreichenden Daten existieren (Lee & Fischer, 2018).

1.11.2 Erhaltungstherapie

Es gibt nur wenige Publikationen zum Langzeitmanagement des LS. Vereinzelt existieren jedoch derartige Untersuchungen; so konnte in einer australischen Studie ein signifikant besseres Outcome bei den untersuchten Patienten unter einer konsequenten Erhaltungstherapie des LS gezeigt werden. Hierbei wurden die Entstehung von Narben und Neoplasien sowie der objektive Krankheitszustand berücksichtigt. Die Erhaltungstherapie besagter Studie bestand aus einer konsequenten Therapie mit topischen Kortikosteroiden, deren Potenz auf die Krankheitsaktivität abgestimmt war. Diese therapeutischen Maßnahmen wurden auch bei asymptomatischen Patienten empfohlen. Es wurde beobachtet, dass sich das Outcome stetig mit der Adhärenz der Patienten bei nur geringen Nebenwirkungen verbesserte. Auch subjektiv empfanden 90% der therapiekonformen Patienten eine Symptomreduktion und erlangten Schmerzfreiheit beim Geschlechtsverkehr. Dies stand in Korrelation zur objektiven Besserung des klinischen Bildes. Auch fiel auf, dass bei den therapieadhärenten Patienten keinerlei Karzinomentstehung beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu erkrankten von den nur partiell adhärennten Patienten im Laufe des follow-up-Regimes 4,7% an einem Vulvakarzinom. Es zeigte sich, dass sich für die Erhaltungstherapie im Gegensatz zur Remissionsinduktion bei den meisten Patienten die konsequente und präventive Anwendung milder bis moderater topischer Kortikosteroide als effektiv erwies. Den Autoren der australischen Studie zufolge sollte die Potenzklasse prinzipiell abhängig vom jeweiligen Hautbefund gewählt werden. Bei fehlenden Anzeichen für Nebenwirkungen topischer Glukokortikosteroide, wie beispielsweise Erytheme oder Hautatrophie, könne die jeweilige Potenzklasse beibehalten werden, während bei vermehrten Hyperkeratosen auf ein potenteres Kortikosteroid umgestiegen werden solle (Lee et al., 2015). Die Mehrheit der Autoren ist sich einig, dass ein konsequentes Therapiemanagement den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst und Krankheitsrückfälle erheblich vermindert (Cooper, Gao, Powell, & Wojnarowska, 2004; Lee et al., 2015; Renaud-Vilmer & Dubertret, 2004). Allerdings gibt es auch bei der Erhaltungstherapie keine einheitlichen Therapieschemata. Ein häufig verwendetes Schema ist die intermittierende Applikation Clobetasolpropionathaltiger Externa ein- bis dreimal wöchentlich gemäß der Krankheitsaktivität. Die Kontrolluntersuchungen sollten nach Empfehlung der oben genannten australischen Studie alle sechs Monate stattfinden, bis nach zwei Jahren ein stabiler Krankheitszustand eingetreten ist. Daraufhin werden jährliche Nachsorgetermine beim

Spezialisten angeraten, unter der Bedingung, halbjährig eine Untersuchung beim Allgemeinarzt durchführen zu lassen und bei Krankheitsverschlechterung sofort einen Spezialisten aufzusuchen (Lee & Fischer, 2018).

Kontrollierte Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung existieren bis dato nicht, da es unethisch ist, Patienten eine gesichert wirksame Therapie vorzuenthalten.

1.11.3 Nebenwirkungen der topischen Kortikosteroide

Aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung sind allgemeine Nebenwirkungen einer Therapie des Lichen sclerosus mit kortisonhaltigen Präparaten unter anderem Infektionen, wie z.B. Pilzinfektionen durch Candida. Daneben können Erytheme und Brennen im Sinne einer Dermatitis Beschwerden bereiten. Diesen unspezifischen Irritationen kann durch die Wahl einer geeigneten Galenik des steroidhaltigen Externums sowie durch die zusätzliche Basistherapie entgegengewirkt werden. Außerdem klingen derartige Beschwerden üblicherweise ab, sobald Fissuren oder Erosionen verheilt sind. Bei Superinfektionen führt ein geeignetes Antimykotikum im Falle der Candidiasis bzw. eine antiseptische Behandlung bei bakterieller Superinfektion meist zu rapider Besserung (Lee & Fischer, 2018).

Eine besondere Sorge vieler Patienten bei Langzeitanwendung von Kortikosteroiden ist die Hautatrophie. Mittlerweile gilt die Behandlung des Lichen sclerosus mit lokalen Kortikosteroiden jedoch sogar in der Langzeitanwendung einstimmig als unbedenklich, sofern die empfohlenen Dosen und die Beschränkung ausschließlich auf betroffene Areale eingehalten werden (Kirtschig, 2018). Wogegen es früher noch undenkbar war, derartig stark wirksame Kortikosteroide in der sensiblen Genitalregion anzuwenden, wurde deren Sicherheit und Effektivität in Bezug auf den genitalem LS mittlerweile in mehreren Studien nachgewiesen. In der Regel sind lokale Nebenwirkungen allenfalls gering ausgeprägt sowie reversibel und beschränken sich auf die Entstehung einer fragileren Haut und von Erythemen. Die Angst vor schwereren Nebenwirkungen wie einer Hautatrophie ist insofern nicht mehr zeitgemäß. Diese Zusammenhänge sollten betreffenden Patienten vermittelt werden, um die Adhärenz und schlussendlich das Therapieansprechen zu verbessern (Kai & Lewis, 2016; Lee et al., 2015; Sinha, Sorinola, & Luesley, 1999).

1.11.4 Pflege

Eine sorgfältige Pflege des Intimbereichs sowie das Tragen luftdurchlässiger, schonender, nicht reibender Unterwäsche wirken sich positiv auf den Krankheitszustand aus. Eine Verschleppung von Stuhlkeimen in den Genitalbereich sollte vermieden werden. Zusätzlich zur spezifischen Therapie wird die regelmäßige Anwendung fettender Externa, in den internationalen Leitlinien zum Beispiel Vaselinum album – allein oder in Kombination mit Paraffinum liquidum sowie Unguentum leniens empfohlen. Daneben stehen spezielle Präparate zur Intimpflege zur Verfügung. Diese können bei Bedarf auch vor und nach dem Baden oder Duschen aufgetragen werden, um der Haut zusätzlichen Schutz vor Austrocknung zu gewähren. Dabei sollte auch auf die Verwendung von hautverträglichen Seifen geachtet werden. Männer sollten den Intimbereich möglichst hygienisch, trocken und frei von Urinrückständen halten, insbesondere den Bereich der Vorhaut (Kirtschig, 2018).

1.12 Verlauf und Prognose

Es wird vermutet, dass der Lichen sclerosus unbehandelt in etwa der Hälfte der Fälle zu einem strukturellen Umbau des äußeren Genitals führt. Bei Frauen kann dies in voller Ausprägung ein Verschwinden der Labia minora mit einer vernarbten, teils vergrabenen Klitoris bedeuten. Daneben kann auch der Scheideneingang allmählich hochgradig stenosieren, sodass Geschlechtsverkehr nur noch unter Schmerzen oder gar nicht mehr möglich ist. Derartige Umbauvorgänge sind meist irreversibel. Ungewiss ist allerdings die Zeitspanne, in der ein solcher Zustand erreicht werden kann: In Einzelfällen wird von nur wenigen Jahren berichtet (Lee & Fischer, 2018).

Unter einer adäquaten und konsequent angewandten Therapie sind Symptome sowie Hautveränderungen des LS grundsätzlich gut zu kontrollieren. Auch die Prognose ist darunter deutlich besser (Cooper et al., 2004). Jedoch sollte man sich dessen bewusst sein, dass die derzeitige Erstlinientherapie eine reine Symptombehandlung und keine Ursachenbehandlung darstellt. Eine Heilung wird zumindest bei der adulten Form des LS beim weiblichen Geschlecht mehrheitlich ausgeschlossen. Bei Männern bzw. Jungen gibt es dagegen viele Hinweise darauf, dass die Erkrankung mittels Steroidtherapie bzw. Zirkumzision zu anhaltender Remission gebracht werden kann (Becker, 2011; Kirtschig, 2016).

Ältere Publikationen postulieren, dass der LS bei Kindern mit einer hohen Wahrscheinlichkeit in der Pubertät abheilt (Berth-Jones et al., 1989; Wallace, 1971). In den letzten Jahren wird allerdings von dieser Annahme in Bezug auf das weibliche Geschlecht eher Abstand genommen, da in mehreren jüngeren Studien beobachtet wurde, dass die Mehrheit der Mädchen (in etwa 75%) auch noch nach der Pubertät Symptome aufweist (Ellis & Fischer, 2015; Patrizi et al., 2010; Smith & Fischer, 2009). Heute vertreten die meisten Autoren die Meinung, der Verlauf könnte durch die Pubertät zwar positiv beeinflusst werden und zu einer Symptombesserung führen, jedoch könne keine Ausheilung des LS erwartet werden. Diejenigen Patienten, die bereits vor der Pubertät symptomlos waren, könnten auch danach dauerhaft asymptomatisch bleiben. Dauern die Beschwerden jedoch weiter an, ist auch mit einem Fortbestehen bzw. einem Rückfall im Erwachsenenalter zu rechnen. Diese Theorie ist bis heute aktuell und wird in dieser Arbeit untersucht (Powell & Wojnarowska, 2002; Smith & Fischer, 2009).

Allerdings sollten auch gewisse Störfaktoren, welche einen Einfluss auf die Adhärenz und somit den Verlauf des LS ausüben können, zur Kenntnis genommen werden. Beispielsweise befinden sich heranwachsende Jugendliche in einer kritischen Lebensphase, in der sie oftmals aus Schamgefühl eine Untersuchung beim Arzt verweigern könnten. Außerdem kann auch das Therapiemanagement von Kindern zur Herausforderung werden, wenn die Eltern aus Desinteresse oder Unfähigkeit nicht mit dem jeweiligen Behandler kooperieren (Lee & Fischer, 2018).

Die kritischste Komplikation des LS ist eine maligne Entartung im Sinne eines Plattenepithelkarzinoms der Vulva (VSCC). In 25% der Fälle sind die VSCCs HPV-assoziiert, die restlichen werden auf vulväre entzündliche Erkrankungen wie den Lichen sclerosus zurückgeführt. Die Lebenszeitwahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines VSCCs bei LS-Patienten kann nur geschätzt werden, da es hierzu keine kontrollierten Studien gibt. Der Anteil derjenigen LS-Patienten, die an einem VSCC erkrankten, wurde vor 1991 mit etwa 5% angegeben, d.h. bevor die effektive Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden an Zuspruch gewann (Lee et al., 2015). Ähnliche Zahlen wurden auch in der australischen Studie von 2015 berichtet. Die Studie zeigt, dass die Rate maligner Transformationen in der Genitalregion (VSCC, VIN) unter stadienadaptierter Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden deutlich reduziert wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten mit eingeschränkter

Adhärenz (Lee et al., 2015). Eine Studie aus den Niederlanden fand einen Anteil von 2,6% an LS-Patienten mit einem VSCC.

Wie bei anderen Krebserkrankungen wird auch hier vermutet, dass die Transformation zum VSCC über eine Vorläuferläsion, der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN), entsteht (Bleeker et al., 2016; Lagerstedt et al., 2013). Für diese Transformation werden p53-Mutationen, die chronische Entzündung, sowie oxidativer Stress verantwortlich gemacht (Kirtschig, 2016). Bei den VINs unterscheidet man zwischen differenzierten (d) und normalen, also „usual“ (u) Neoplasien. Die uVINs werden weitaus häufiger diagnostiziert und sind HPV-assoziiert, gehen also nicht aus dem LS hervor. Dass ein dVIN dagegen nur äußerst selten diagnostiziert wird, könnte die Gründe haben, dass sich die histologischen Merkmale mit dem LS überschneiden und außerdem das Intervall zwischen einem dVIN und einem daraus entstandenen VSCC relativ kurz zu sein scheint (Bleeker et al., 2016). In einer Studie von 2011 wurden dazu ehemals entnommene Biopsien, die dem LS zugeordnet wurden, erneut beurteilt und darunter mehrere dVINs entdeckt (Van de Nieuwenhof et al., 2011).

Das 10-Jahres-Risiko, bei einer Koexistenz von einem dVIN und einem LS ein Karzinom zu entwickeln, wird auf 18% geschätzt (Bleeker et al., 2016). Das Karzinomrisiko scheint allerdings nur vom anogenitalen, nicht jedoch vom extragenitalen Lichen sclerosus auszugehen (Kirtschig, 2016).

2 Material und Methoden

2.1 Ethik

Bei der durchgeführten Patientenbefragung hielt sich die Autorin sowie alle Beteiligten an die aktuelle Deklaration von Helsinki. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München überprüft und bewilligt (Aktenzeichen Nr. 39/19 S).

Bei der Kontaktaufnahme mit den Studienteilnehmern, der Zusendung der Fragebögen sowie beim Ausfüllen dergleichen entstand für die Teilnehmenden kein Nachteil. Der Umfang der Fragebögen beschränkte sich auf unsere wichtigsten Fragen, sodass wir den Zeitaufwand der Teilnahme mit circa 10 Minuten möglichst klein halten konnten.

Zunächst wurden alle Patienten durch einen Anruf über die Studie informiert und nach Einwilligung ihrer Teilnahme an der Befragung die Betreffenden zusätzlich mittels Anschreiben über die Freiwilligkeit der Teilnahme, die Relevanz des Projektes sowie die wissenschaftliche, anonymisierte Verwendung der Daten aufgeklärt.

Weder die Autorin, noch die weiteren Beteiligten dieser Dissertation zogen einen finanziellen oder wirtschaftlichen Vorteil aus der Durchführung dieser Studie, ebenso wenig besteht ein Interessenskonflikt.

2.2 Patientenrekrutierung

Wir rekrutierten Patienten, bei denen im Zeitraum von 2010 bis 2017 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München sowie in den Jahren 2015 bis 2017 in der Hautarztpraxis Burgstraße in München die Hauterkrankung Lichen sclerosus im Diagnosefeld verschlüsselt wurde. 310 Patienten erfüllten dieses Kriterium und wurden daraufhin telefonisch kontaktiert. Dabei wurde das Interesse der Patienten an der Teilnahme an einer Fragebogen-Studie bezüglich ihrer Hauterkrankung Lichen sclerosus erfragt. 146 Patienten wurden nicht erreicht oder lehnten eine Teilnahme ab. Die übrigen 164 Patienten willigten in die Befragung ein und erhielten in den darauffolgenden Wochen die Fragebögen per Post. Diejenigen Patienten, deren Fragebögen trotz ihrer Zustimmung zur Teilnahme an der Befragung nach mehreren Monaten noch nicht eingegangen waren, wurden durch einen Anruf an die Rücksendung erinnert. Im Laufe

der Rekrutierungsphase erreichten uns 128 der 164 verschickten Fragebögen, von denen drei nicht ausgefüllt waren. Die Patientenkohorte umfasste dementsprechend noch 125 Patienten. Bei 26 der 125 eingeschlossenen Patienten schien nach telefonischer bzw. schriftlicher Auskunft die Richtigkeit der Diagnosestellung fraglich zu sein. Anlass für die Infragestellung der Diagnose boten hauptsächlich Patienten, die auf ihrem Fragebogen vermerkten, niemals die Diagnose Lichen sclerosus selbst erfahren zu haben sowie Patienten, die besonders viele Fragen ausließen bzw. falsch zu verstehen schienen. Daneben wurde die Diagnose derjenigen Patienten überprüft, die angaben, ausschließlich an einem extragenitalen Befall zu leiden. Bei all diesen Patienten wurde die Diagnose deshalb durch eine gründliche Durchsicht der Aktenaufzeichnungen überprüft. Daraus ergaben sich 19 korrekte Diagnosestellungen, die in den Akten als klinisch eindeutig oder bioptisch gesichert deklariert wurden, neben sieben fraglichen Diagnosestellungen. Diese sieben Patienten wurden ausgeschlossen. Schlussendlich konnten 118 Patienten in die vorliegende Studie zum klinischen Verlauf des Lichen sclerosus eingeschlossen werden.

Die Rekrutierungsphase dauerte mehrere Monate an, in denen die Patienten eine mögliche Veränderung der Krankheitsausprägung hätten erfahren können. Deshalb wurde gegen Ende der Rekrutierungsphase noch einmal Kontakt zu den Jugendlichen im Alter von 12 bis 19 Jahren aufgenommen und der klinische Verlauf der Erkrankung in Bezug auf eine Symptompersistenz bzw. gegebenenfalls eine Besserung der Krankheitsausprägung bis hin zur Abheilung telefonisch erfragt. Dieser Schritt wurde vorgenommen, da die Untersuchung der Krankheitsentwicklung in dieser Altersgruppe einen bedeutenden Stellenwert vorliegender Arbeit einnimmt und sich das Versäumnis, auch nur wenige Patienteninformationen einzuholen, in Anbetracht der relativ kleinen Patientenzahl dieser Altersgruppe auf das Ergebnis hätte auswirken können.

Das Alter der Patienten sowie auch die Art der Diagnosestellung stellten keine Ausschlusskriterien dar, d.h. die Diagnose konnte mittels einer klinischen Untersuchung oder einer zusätzlichen Biopsie gestellt worden sein. Auch konnten Patienten jeden Alters teilnehmen, sofern sie selbst bzw. Kinder mit entsprechender elterlicher Hilfe dazu im Stande waren, die Fragebögen nach bestem Wissen und Gewissen auszufüllen. Unter den 118 Patienten waren 20 männlichen und 98 weiblichen Geschlechts im Alter von 4 bis 87 Jahren.

2.3 Patientenfragebögen

Die Fragebögen wiesen einen Umfang von 39 Fragen auf und wurden in der Vorlaufzeit mehrmals überarbeitet, auf Verständlichkeit und Vollständigkeit geprüft und gegebenenfalls verbessert. Da unsere Patientenkohorte eher überschaubar war, fand keine Testphase anhand einer kleineren Patientengruppe zur Prüfung der Validität der Fragebögen statt. Die Fragebögen zielten auf einen allgemeinen Informationsgewinn zum klinischen Verlauf des Lichen sclerosus ab. Sie beinhalteten Fragen zur Erstsymptomatik, Diagnosestellung, Krankheitsausprägung sowie Krankheitsaktivität. Daneben sollte der Einfluss auf die Lebensqualität untersucht werden. Dafür wurden Fragen aus dem international anerkannten hautspezifischen DLQI gestellt (Finlay & Khan, 1994). Näher wurde auch auf angewandte Therapien und deren Wirksamkeit sowie Eigen- und Familienanamnese eingegangen. Zwei spezifische Fragestellungen, die zum Anlass dieser Befragung genommen wurden und zur Untersuchung der Kernthesen vorliegender Arbeit beitragen sollten, gaben zum einen Aufschluss über die Erkrankungsdauer des LS, die bei den jüngeren Patienten von besonderem Interesse war; zum anderen befassten sie sich mit der bisher ungeklärten Frage, ob die Erkrankung bei den erwachsenen Patienten auch schon im Kindesalter bestanden hatte.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Excel (2016) und SPSS (IBM Statistics Version 25.0). Statistische Signifikanztests wurden mit den Unabhängigkeitstests Chi-Quadrat und exakter Test nach Fisher berechnet. Auch wurden Korrelationen nach Spearman sowie eine lineare Regression durchgeführt.

3 Ergebnisse

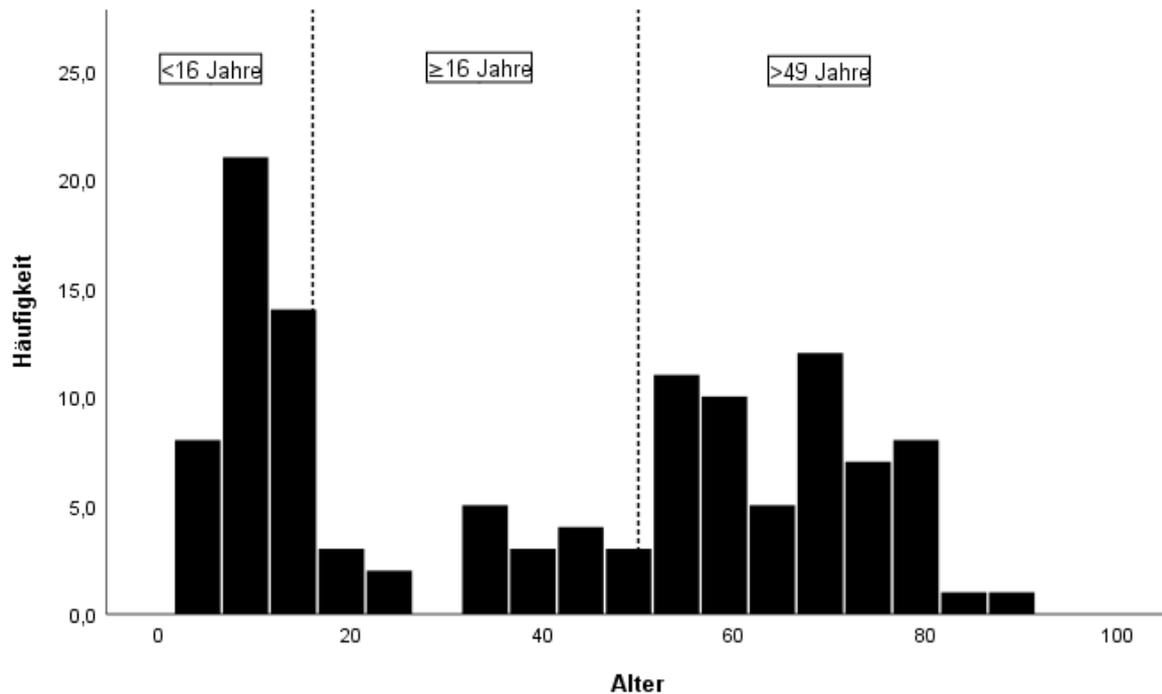
3.1 Epidemiologie

Die befragte Patientenkohorte umfasste 118 Patienten im Alter von 4 bis 87 Jahren. Darunter befanden sich 20 Personen männlichen und 98 weiblichen Geschlechts. Diese Geschlechterverteilung entsprach einem Anteil des weiblichen Geschlechts von 83%, des männlichen Geschlechts von 17%. Eine sinnvolle Einteilung der Patienten in Gruppen schien in Anbetracht der Erkrankung und des Patientenspektrums die Bildung von jeweils drei Altersgruppen zu sein, deren Grenze im postpubertären bzw. prämenopausalen Alter gezogen wurde. So ergaben sich folgende drei Gruppen: die Gruppe der unter 16-Jährigen, die Gruppe der 16 bis 49-Jährigen und die Gruppe der über 49-Jährigen. So konnten wir zwischen den Altersgruppen bzw. beiden Geschlechtern (männlich und weiblich) unterscheiden. Um Vergleiche zwischen den Gruppen ziehen zu können und da die mittlere Altersgruppe jeweils deutlich weniger Personen umfasste, wurden die beiden höheren Altersgruppen (16-49 Jahre und >49 Jahre) in der vorliegenden Arbeit jedoch mehrheitlich als „Erwachsene“ gegenüber den „Kindern“ (<16 Jahre) zusammengefasst. Die größte der drei Altersgruppen (<16 Jahre, 16-49 Jahre, >49 Jahre) bestand aus 49 Frauen, die sich zum Zeitpunkt der Befragung im Alter von über 49 Jahren befanden und ein durchschnittliches Alter von 66 Jahren aufwiesen. Die zweitgrößte Altersgruppe bestand aus 34 unter 16-jährigen Mädchen mit einem Altersdurchschnitt von 9,5 Jahren. Die übrigen Gruppen waren deutlich kleiner und umfassten zwischen 4 und 15 Patienten. Die Mädchen unter 16 Jahren stellten 35% der weiblichen Patienten dar. Insgesamt waren 36% aller Befragten Kinder (unter 16 Jahre). Die Tabelle 1 und die Abbildung 1a zeigen den Aufbau der Altersgruppen:

Tabelle 1: Altersverteilung innerhalb der Kohorte

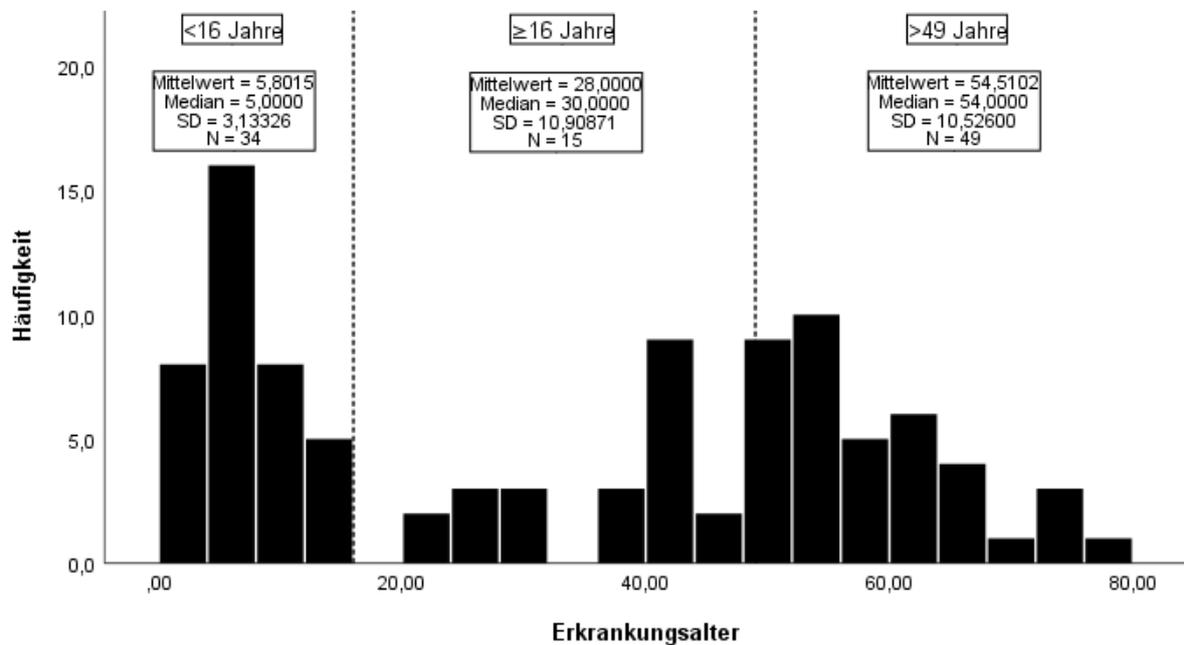
Geschlecht		Häufigkeit	Prozent
männlich	<16 Jahre	9	45,0
	16-49 Jahre	4	20,0
	>49 Jahre	7	35,0
	Gesamt	20	100,0
weiblich	<16 Jahre	34	34,7
	16-49 Jahre	15	15,3
	>49 Jahre	49	50,0
	Gesamt	98	100,0

Abbildung 1a: Altersstruktur innerhalb der Gesamtkohorte in Jahren



Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Befragten unter 16 Jahre war 5,9 Jahre bei den männlichen Patienten und 5,8 Jahre bei den weiblichen. Die beiden mittleren Altersgruppen wiesen bei den Männern ein mittleres Erkrankungsalter von 33,3 Jahren, bei den Frauen von 28,0 Jahren auf. Bei den Patienten über 49 Jahren war das Durchschnittsalter bei Erkrankung 54,3 Jahre bei den Männern und 54,5 Jahre bei den Frauen. Die folgende Abbildung 1b zum Erkrankungsalter bei den Frauen zeigt eine zweigipflige Erkrankungshäufigkeit. In der Gruppe der Männer zeigte sich ein ähnliches Bild bei allerdings weitaus niedrigeren Patientenzahlen und wird hier aus diesem Grund nicht illustriert.

Abbildung 1b: Erkrankungsalter innerhalb der weiblichen Kohorte



3.2 Ätiologie

3.2.1 Familienanamnese

Weiterhin wurden die Patienten gebeten, Auskunft über die Familienanamnese zu geben. Insgesamt waren bei 15,3% der Befragten weitere Familienmitglieder von der Erkrankung betroffen. Hierbei gaben 4 der 20 Männer (20%) und 14 der 96 Frauen (14,3%) an, dass weitere Familienmitglieder sicher am LS erkrankt seien. Vier Antworten waren unklar, in vier anderen Fällen war eine Familienanamnese nicht erudierbar. Im Vergleich der Altersgruppen wiesen die unter 16-Jährigen mit etwa einem Viertel (26%) signifikant häufiger eine positive Familienanamnese auf (exakter Test nach Fisher: $p=0,030$) als die Erwachsenen (≥ 16 Jahre), die mit circa 10% anteilmäßig deutlich darunter lagen (Tabelle 2). 15 der 18 Befragten mit einer positiven Familienanamnese gaben an, die erkrankten Familienmitglieder seien Verwandte ersten Grades. Die drei Personen, die weiter entfernte Verwandte nannten, entstammten der Gruppe der unter 16-Jährigen.

Tabelle 2: Positive Familienanamnese aufgeschlüsselt nach Alter

Alterskategorien in Jahren		Häufigkeit	Prozent
<16	nein	28	65,1
	ja	11	25,6
	nicht bekannt	1	2,3
	unklar	3	7,0
	Gesamt	43	100,0
≥16	nein	62	84,9
	ja	7	9,6
	nicht bekannt	3	4,1
	unklar	1	1,4
	Gesamt	73	100,0

*

3.2.2 Assoziationen mit anderen Autoimmunerkrankungen

Auch wurden die Patienten in der Befragung nach der Manifestation weiterer Autoimmunerkrankungen gefragt. Insgesamt berichteten fast ausschließlich die erwachsenen Frauen (≥16 Jahre) mit einer Häufigkeit von 27% (17 aus 64) von dem Bestehen weiterer Autoimmunerkrankungen. Dagegen bestanden in den anderen Patientengruppen nur vereinzelt andere Autoimmunerkrankungen, wie in untenstehender Tabelle 3a aufgelistet ist. Von diesen Betroffenen waren sechs Frauen der mittleren und ältesten Altersgruppe an einer Autoimmunthyreoiditis erkrankt. Diese war damit die am häufigsten genannte Autoimmunerkrankung. Daraus resultierte bezogen auf die gesamte Kohorte eine Prävalenz von 5,1% für die Autoimmunthyreoiditis, 3,4% für die Rheumatoide Arthritis und jeweils 2,5% für die Vitiligo, den Lichen ruber und die Psoriasis. In der weiblichen Kohorte war die Autoimmunthyreoiditis damit in 6,1%, die anderen vier genannten Autoimmunerkrankungen in 3,1% vertreten. Nur ein Mann der ältesten Altersgruppe litt zusätzlich an einer Autoimmunerkrankung, sowie ein Mädchen unter 16 Jahren. Die weiteren Autoimmunerkrankungen sind in der Tabelle 3b zusammengestellt. Zusammenfassend wiesen die Frauen (≥16 Jahre) mit knapp 27% im exakten Test nach Fisher signifikant häufiger weitere Autoimmunerkrankungen (AI) auf als die Mädchen mit circa 3% (<16 Jahre; p=0,003; Tabelle 3a).

Tabelle 3a: Häufigkeit weiterer Autoimmunerkrankungen in der Eigenanamnese: Autoimmunerkrankung? ja/nein. Aufschlüsselung nach Alter und Geschlecht

Geschlecht	Alterskategorien in Jahren		Häufigkeit	Prozent	
männlich	<16	Gültig	nein	8	88,9
			nicht klar spezifizierbar	1	11,1
			Gesamt	9	100,0
	≥16	Gültig	nein	9	81,8
			ja	1	9,1
			nicht klar spezifizierbar	1	9,1
Gesamt			11	100,0	
weiblich	<16	Gültig	nein	33	97,1
			ja	1	2,9
			Gesamt	34	100,0
	≥16	Gültig	nein	46	71,9
			ja	17	26,6
			nicht klar spezifizierbar	1	1,6
Gesamt			64	100,0	

**

Tabelle 3b: Weitere Autoimmunerkrankungen aufgeschlüsselt nach Geschlecht

Geschlecht	Häufigkeit	
männlich	Rheumatoide Arthritis	1
weiblich	AI-Thyreoiditis	6
	Vitiligo	3
	Lichen ruber	3
	Psoriasis	3
	Rheumatoide Arthritis	3
	Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, D.m. I., Zöliakie	1

3.3 Symptome und Krankheitsausprägung

3.3.1 Symptome und klinisches Bild

3.3.1.1 Erstsymptome und erste klinische Zeichen

Zur Eruiierung der häufigsten und prägendsten Erstsymptome bzw. ersten Zeichen des LS wurde danach gefragt, wie die Patienten erstmals auf die Erkrankung aufmerksam geworden waren. Im Fragebogen wurden mehrere Symptome zur Auswahl angeboten: Missempfindungen bzw. Brennen oder Schmerzen in Ruhe, bei körperlicher Aktivität,

beim Toilettengang, beim Geschlechtsverkehr, Juckreiz, gesteigerte Verletzlichkeit der Haut, Weißfärbung und Rötungen. Weitere Symptome konnten ergänzt werden.

Die am häufigsten genannten Erstsymptome bzw. ersten klinischen Zeichen waren „Juckreiz“, „Verletzlichkeit der Haut oder Risse“ und „Weißfärbung“. „Juckreiz“ gaben etwa zwei Drittel der weiblichen Patienten ab 16 Jahren und über die Hälfte der unter 16-jährigen Mädchen an. In der männlichen Kohorte war „Juckreiz“ insgesamt deutlich seltener. Bei diesem Symptom war zwischen den Geschlechtern im Chi²-Test ein signifikanter Unterschied ($p=0,043$) nachweisbar (Tabelle 4a).

Die „Verletzlichkeit der Haut oder Risse“ wurde ebenso signifikant häufiger (Chi²-Test: $p=0,021$) von den Frauen und Mädchen (in etwa von der Hälfte der weiblichen Kohorte) als von den Männern und Jungen genannt (Tabelle 4a).

Die „Weißfärbung“ war das am häufigsten genannte erste klinische Zeichen der unter 16-jährigen Mädchen (knapp unter 60%) und Jungen (44%). In Bezug auf dieses konnte in der weiblichen Kohorte im Chi²-Test ein signifikanter Unterschied ($p=0,020$) zwischen den unter 16-jährigen Patientinnen und denen ab 16 Jahren festgestellt werden (Tabelle 4a). Gleichauf mit der „Weißfärbung“ dominierte bei den Jungen als erstes Zeichen eine Phimose (Tabelle 4b).

Ein weiteres frühes Beschwerdebild, das überwiegend die Frauen ab 16 Jahren (42%) als Erstsymptom bemerkt hatten, waren „Missempfindungen, Schmerzen oder Brennen beim Geschlechtsverkehr“. Hier wurden im exakten Test nach Fisher signifikante Unterschiede im Vergleich mit der männlichen Kohorte ($p=0,036$) deutlich (Tabelle 4a).

Signifikante Unterschiede im Chi²-Test bzw. exakten Test nach Fisher zwischen den Geschlechtern fielen auch bei den Symptomkonstellationen „Missempfindungen in Ruhe ($p=0,010$) bzw. bei körperlicher Aktivität“ ($p=0,007$) auf, da diese bei der männlichen Kohorte als Erstsymptome keine bis eine nur sehr geringe Rolle zu spielen schienen (Tabelle 4a).

Tabelle 4a: Erste klinische Zeichen und Symptome des LS aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht

Alterskategorien in Jahren	männlich		weiblich	
	<16	≥16	<16	≥16
	Schmerzen in Ruhe *	0	1	11
...bei Aktivität **	0	0	4	21
...beim Wasserlassen	3	1	12	15
...beim Stuhlgang	0	0	9	6
...beim Geschlechtsverkehr *	0	1	0	27
Juckreiz *	3	5	19	44
Verletzlichkeit der Haut *	1	3	14	33
Weißfärbung *	4	5	20	22
Rötungen	2	3	11	14
Einblutungen	0	0	5	1

Tabelle 4b: Weitere erste klinische Zeichen und Symptome des LS in der männlichen Kohorte aufgeschlüsselt nach Alter

Geschlecht	Alterskategorien in Jahren	Häufigkeit	
männlich	<16	Phimose	4
		keine Angabe	5
		Gesamt	9
	≥16	"bei Berührung"	1
		Phimose	1
		keine Angabe	9
	Gesamt	11	

3.3.1.2 Schmerzen

Weiterhin ergab die Frage danach, welche Tätigkeiten bzw. Zustände besonders schmerzauslösend seien, dass „Schmerzen bei Geschlechtsverkehr“ mit 53% bei den Befragten ab dem 16. Lebensjahr führend war. Daneben verspürte die Hälfte dieser Patienten sowohl Schmerzen „bei mechanischer Belastung“, als auch „in Ruhe“. Die unter 16-Jährigen gaben zu je einem Drittel Schmerzen „bei mechanischer Belastung bzw. „in Ruhe“ an, dagegen empfanden sie am häufigsten Schmerzen beim Urinieren und der Defäkation – so bereitete ihnen „Wasserlassen“ in 44% der Fälle Schmerzen, „Stuhlgang“ in 30%. Diese Zahlen unterschieden sich (im Bereich der weiblichen

Kohorte bezogen auf „Wasserlassen“ im Chi²-Test signifikant mit einem p-Wert von 0,041, bezogen auf „Stuhlgang“ im Chi²-Test nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,126) von denen der höheren Altersgruppe ab 16 Jahren. Bei dieser wurden Probleme beim „Wasserlassen“ und „Stuhlgang“ nur in 28% bzw. 17% angegeben. Auffallend ist an dieser Stelle, dass das männliche Geschlecht in den meisten Kategorien deutlich weniger häufig Schmerzen angab als das weibliche Geschlecht („Schmerzen in Ruhe“ im Chi²-Test: p=0,022; „Schmerzen bei mechanischer Belastung“ im Chi²-Test: p=0,060; „Schmerzen bei Stuhlgang“ im exakten Test nach Fisher: p=0,042). Bei „gar keiner“ der Tätigkeiten Schmerzen zu verspüren sowie auch unter „keinen anderen“ Schmerzen zu leiden, gaben insgesamt nur 23% der unter 16-Jährigen und 12% der Befragten ab 16 Jahren an.

Anschließend werden in der Tabelle 5 weitere Tätigkeiten bzw. Zustände aufgeführt, die die Befragten unter der Kategorie „andere schmerzauslösende Tätigkeiten oder Zustände“ nannten. Besonders hervorzuheben ist, dass hier vier Personen der weiblichen Population aus jeder Altersgruppe explizit „enge Kleidung“ als schmerzhaft bezeichneten.

Tabelle 5: Andere „schmerzhafte Zustände oder Tätigkeiten“

Alterskategorien in Jahren		Häufigkeit
<16	Bewegung	1
	enge Kleidung	1
	Schwitzen	1
	unklar	1
	Gesamt	4
	keine Angabe	39
Gesamt		43
≥16	Bewegung	3
	Stress	1
	enge Kleidung	3
	immer	3
	Masturbation	1
	nachts	1
	unklar	1
	Gesamt	13
	keine Angabe	62
Gesamt		75

3.3.2 Krankheitsausprägung

3.3.2.1 Extragenitaler LS

Vom extragenitalen LS waren 20% der männlichen Kohorte sowie rund 25% der weiblichen Kohorte betroffen. Besonders beim weiblichen Geschlecht fiel auf, dass die Patienten der Altersgruppen ab 16 Jahren mit ca. 30% ungefähr doppelt so häufig an einem extragenitalen Befall litten wie die Kinder (15%). Am häufigsten manifestierte sich der extragenitale LS an den Extremitäten (rund 50% der betroffenen Patienten), diese waren bei der männlichen Kohorte nahezu die einzige Prädilektionsstelle. Bei der weiblichen Kohorte wurde weiterhin die Brust in ca. 32%, gefolgt von Rücken und Bauch in jeweils 24% angegeben. Unter der Rubrik „sonstige“ wurden vereinzelt die Leiste, das Gesicht, einschließlich der Mundhöhle sowie die Kopfhaut genannt. Zwei Patientinnen berichteten von einem ausschließlich extragenitalen Befall.

3.3.2.2 Subjektive Beeinträchtigung durch die Erkrankung

Die nächsten Fragen dienten der subjektiven Einschätzung der Intensität des Brennens bzw. der Schmerzen und des Juckreizes des Lichen sclerosus. Hier wurde gebeten, eine der fünf Intensitätsstufen von „gar nicht ausgeprägt“ bis „äußerst ausgeprägt“ anzukreuzen. Dies wurde von allen Befragten bis auf fünf Enthaltungen ausgeführt. Aus den untenstehenden Diagrammen wird ersichtlich, dass das weibliche Geschlecht insgesamt höhere Intensitätsstufen wählte als das männliche Geschlecht. Augenscheinlich litten die unter 16-jährigen Jungen weniger an Brennen, Schmerzen und Juckreiz als die anderen Gruppen. Am häufigsten wurde bei ihnen die Antwortmöglichkeit „gar nicht ausgeprägt“ ausgewählt. Die höheren männlichen Altersgruppen schienen ebenso weniger stark betroffen zu sein, hier dominierten vorrangig die Intensitätsstufen „nicht besonders ausgeprägt“ und „einigermaßen ausgeprägt“. Die Mädchen und Frauen präsentierten dagegen ausgeprägtere Symptome, wobei die älteren Frauen am häufigsten mit über der Hälfte der Befragten „sehr bis äußerst ausgeprägte“ Symptome aufwiesen. Im exakten Test nach Fisher war der Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf das Brennen bzw. die Schmerzen statistisch signifikant ($p=0,009$), in Bezug auf den Juckreiz nicht signifikant ($p=0,065$). Die untenstehenden Abbildungen 2 und 3 veranschaulichen die verschiedenen Intensitätsstufen.

Abbildung 2: Die Ausprägung des Brennens bzw. der Schmerzen aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht

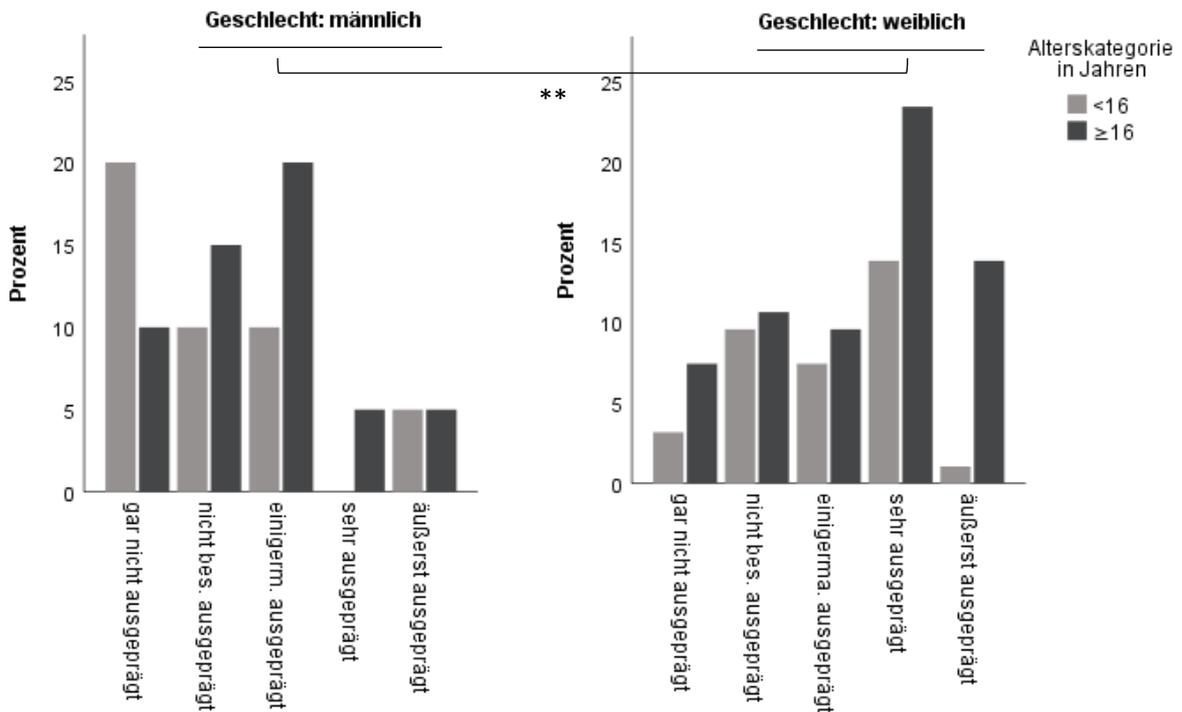
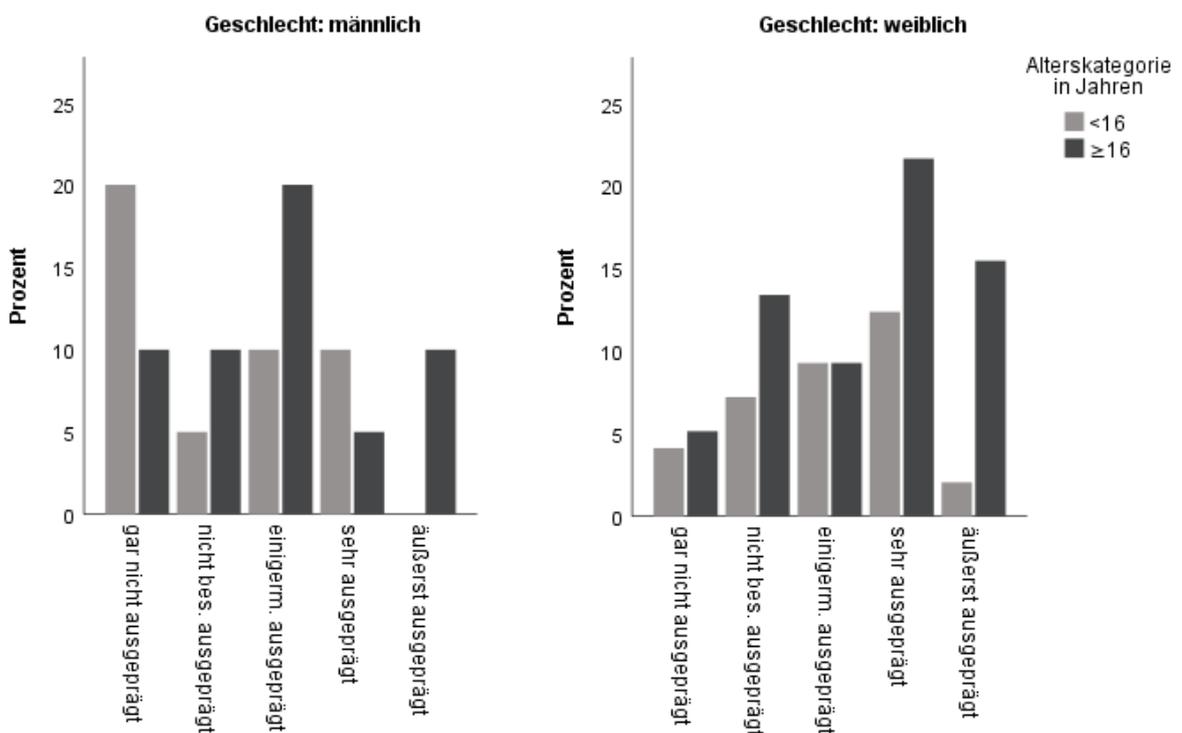


Abbildung 3: Die Ausprägung des Juckreizes aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht

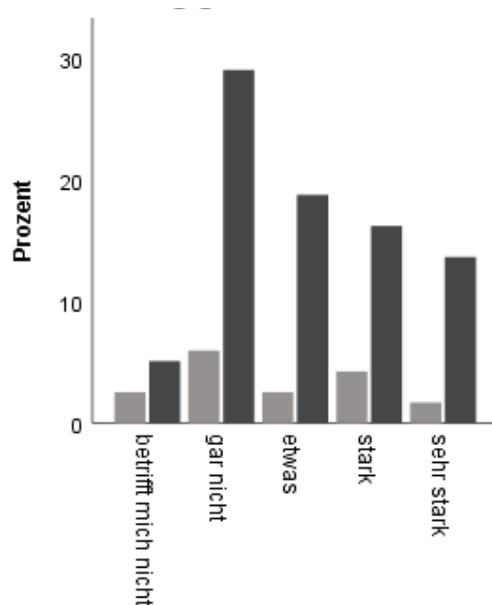


3.4 Lebensqualität

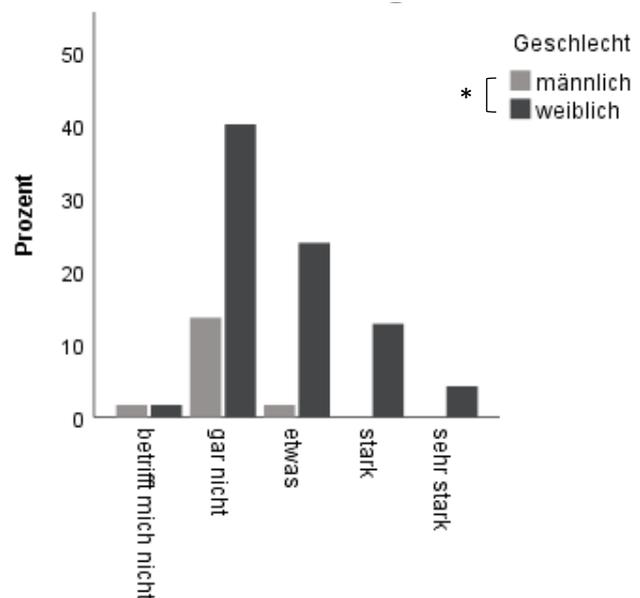
Der Einfluss des Lichen sclerosus auf die Lebensqualität der Patienten wurde in neun Fragen abgefragt, die dem international anerkannten DLQI-Fragebogen entnommen wurden. Sie konzentrierten sich auf das Schamgefühl, die Beeinträchtigung des Alltags, die Auswahl der Kleidung, soziale Kontakte und Freizeitaktivitäten, die Ausübung von Sport, den Einfluss auf den Beruf bzw. das Studium oder die Schule sowie auf Arbeitsunfähigkeit. Da der DLQI eigentlich für Erwachsene ab 16 Jahren vorgesehen ist und manche Fragen von kleineren Kindern noch nicht adäquat beantwortet werden können, fügten wir die Antwortmöglichkeit „Frage betrifft mich nicht“ hinzu. Bei der Auswertung fiel allerdings auf, dass diese Zusatzantwort auch von älteren Personen angekreuzt wurde. Daher lag die Vermutung nahe, dass diese Befragten die besagte Zusatzantwort „Frage betrifft mich nicht“ in ihrer Bedeutung missverstanden und eigentlich „gar nicht“ meinten. Dementsprechend wurden alle Zusatzantworten der Fragen 14-17 ab dem achten Lebensjahr in die Antwort „gar nicht“ geändert, um eine Verzerrung der Ergebnisse möglichst zu verhindern. Dies wurde bei besagten Fragen insgesamt 25 Mal durchgeführt. Im Folgenden werden die relevanten Ergebnisse durch die Abbildung 4 veranschaulicht.

Abbildung 4: Einflussfaktoren des Lichen sclerosus aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht

a) auf das Schamgefühl



b) auf die Kleiderwahl



Am stärksten schien sich der LS auf das Schamgefühl der Betroffenen auszuüben (Abbildung 4a). Über ein Drittel der Befragten fühlte sich stark oder sehr stark betroffen. Auch der Alltag und die Ausübung von Sport, des Berufs bzw. des Studiums oder der Schule waren mindestens bei der Hälfte der Befragten etwas bis sehr stark beeinträchtigt. Weniger schien sich der LS auf die Auswahl der Kleidung, soziale Kontakte und Freizeitaktivitäten auszuwirken. Hier fühlte sich über die Hälfte der Patienten „gar nicht“ beeinträchtigt. Allerdings muss hier angeführt werden, dass es im exakten Test nach Fisher einen signifikanten Unterschied ($p=0,012$) zwischen der männlichen und der weiblichen Kohorte in Bezug auf die Kleiderauswahl gab. 80% (16/20) der befragten männlichen Patienten gaben hier „gar keinen Einfluss“ an, und keiner fühlte sich diesbezüglich „stark“ bis „sehr stark“ negativ beeinflusst. Die weibliche Kohorte fühlte sich dagegen in Bezug auf die Kleiderauswahl in etwa 21% (20/97) „stark“ bis „sehr stark“ durch die Erkrankung beeinflusst und in nur knapp der Hälfte (49%) „gar nicht“ beeinflusst (Abbildung 4b).

Im Rahmen ihrer Erkrankung unterzogen sich 13 von 116 Befragten im Verlauf mindestens einem stationären Aufenthalt, darunter ein unter 16-jähriger Patient sowie zwölf Patientinnen der Altersgruppe >49 Jahre (entsprechend ca. 12% der weiblichen Kohorte). Von diesen waren sechs Betroffene nur einmal stationär, eine Patientin dagegen sieben Mal. Daneben waren insgesamt elf Patienten im Laufe ihrer Erkrankung mindestens einmal unfähig, die Schule bzw. eine Weiterbildungsinstitution zu besuchen oder zur Arbeit zu gehen. Von diesen Betroffenen waren drei Mädchen sowie ein Junge unter 16 Jahre alt, sieben Frauen über 49 Jahre alt. Die krankheitsbedingten Ausfälle beliefen sich im Mittel auf neun bis zehn Tage mit einem Minimum von zwei und einem Maximum von 20 Tagen.

3.5 Diagnostik und Vordiagnosen

3.5.1 Diagnostik

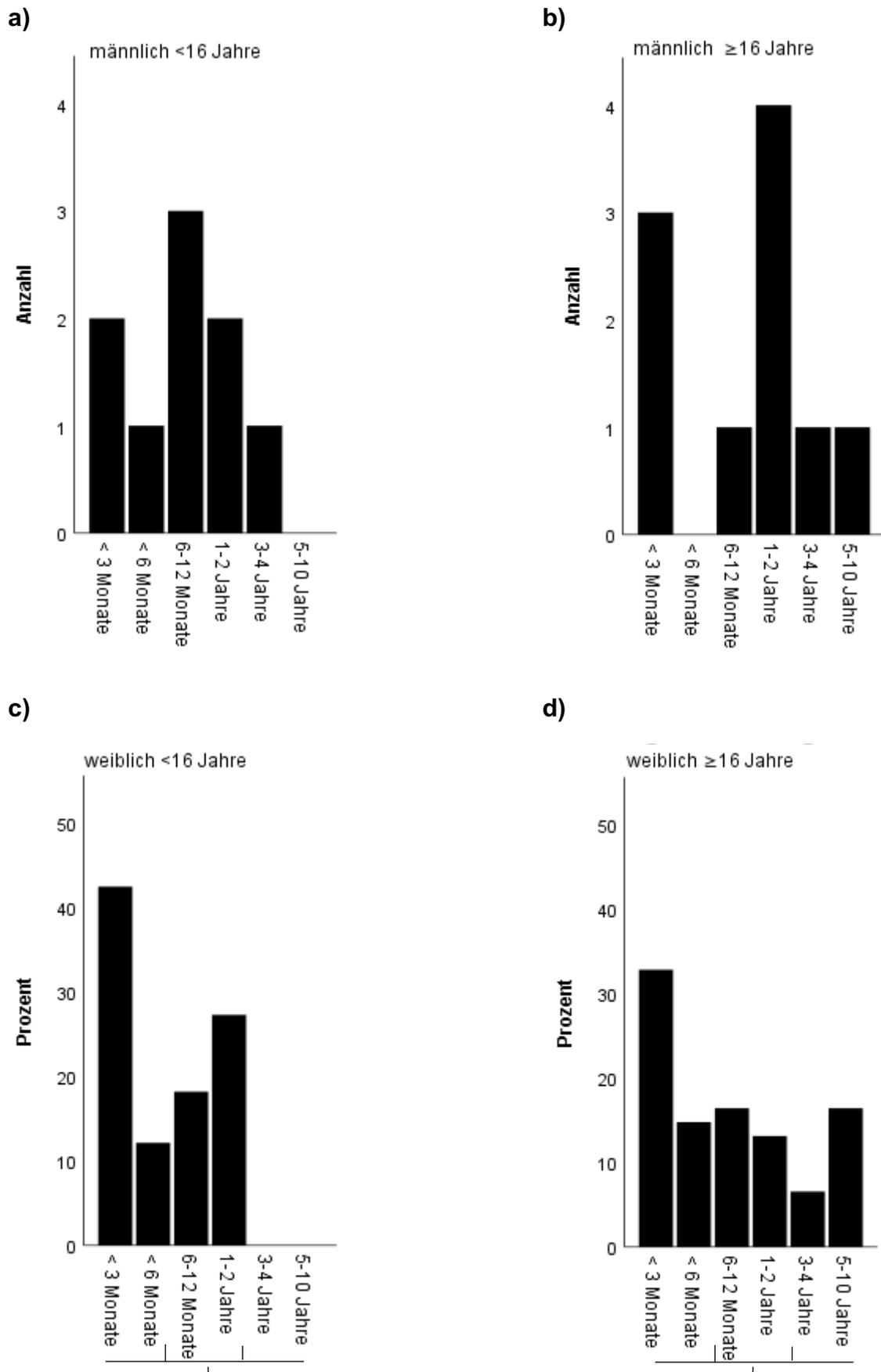
Die Zeitspanne vom Erstauftreten von Symptomen bis hin zur Diagnosestellung stieg durchschnittlich mit dem Alter der befragten Patienten an. Prinzipiell waren bei dieser Frage die Antwortmöglichkeiten „<3 Monate“, „<6 Monate“, „6-12 Monate“, „1-2 Jahre“, „3-4 Jahre“ und „5-10 Jahre“ gegeben sowie die weitere Rubrik „sonstiges“. Um Unterschiede zwischen den Gruppen berechnen zu können, musste aufgrund der vielen Antwortmöglichkeiten und relativ geringen Fallzahlen eine Gruppierung der

Antwortmöglichkeiten in „<1/2 Jahr“, „1/2 Jahr bis 2 Jahre“ und „>2 Jahre“ erfolgen. Im Chi²-Test ließ sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,012$) in der Dauer bis zur Diagnosestellung zwischen den unter 16-Jährigen und den Personen ab 16 Jahren und älter berechnen.

Aus der folgenden Abbildung 5 geht hervor, dass bei den Mädchen unter 16 Jahren die Diagnose insgesamt schneller gestellt wurde als bei den Jungen der gleichen Altersgruppe. Bei den Mädchen dieser Gruppe wurde am häufigsten eine Dauer von „<3 Monaten“ bis zur Diagnosestellung angegeben sowie eine Maximaldauer von „1-2 Jahren“ (Abbildung 5c), bei den Jungen am häufigsten dagegen eine Dauer von „6-12 Monaten“ mit einer Maximaldauer von „3-4 Jahren“ (Abbildung 5a).

Bei den höheren Altersgruppen der weiblichen Kohorte zeigte sich mehrfach eine „5-10 Jahre“ lange Zeitspanne bis zur Diagnosestellung, die zusammen mit den „6-12 Monaten“ den zweitgrößten Gipfel bildet. Am häufigsten wurde jedoch auch hier eine Dauer von „<3 Monaten“ bis zur Diagnosestellung genannt (Abbildung 5d). Zu erwähnen ist, dass hierbei von einer Person unter der Rubrik „sonstiges“ eine Dauer von „10-12 Jahren“ angegeben wurde. Im exakten Test nach Fisher erwies sich die Verzögerung der Diagnosestellung bei den Mädchen als signifikant kürzer als bei den Frauen ($p=0,044$). Bei den Männern der beiden älteren Altersgruppen erstreckte sich die Dauer ebenfalls von „<3 Monaten“ bis „5-10 Jahre“ (Abbildung 5b), wobei einer der sieben Männer ebenfalls unter der Rubrik „sonstiges“ „30 Jahre“ ergänzte.

Abbildung 5: Dauer bis zur Diagnosestellung aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht



*

Bei den unter 16-Jährigen wurde die Diagnose LS in 49% durch einen Hautarzt, in 53% durch einen Kinderarzt gestellt, bei den Patienten ab dem 16. Lebensjahr dagegen in 55% durch einen Hautarzt und in 48% durch einen Frauenarzt. Ein Hausarzt stellte die Diagnose insgesamt in 3% der Fälle. Weitere Fachärzte, die unter der Rubrik „sonstige“ genannt wurden, sind der Proktologe, der (Kinder-)Urologe, der Zahnarzt, die chirurgische Ambulanz, der Rheumatologe, sowie der Kindergynäkologe.

Um die Diagnose Lichen sclerosus zu erhalten, konsultierte je rund ein Drittel der Befragten nur einen Arzt bzw. zwei bis drei Ärzte, etwa ein Viertel mehr als drei Ärzte. Die unter 16-Jährigen suchten dafür insgesamt häufiger nur einen Arzt auf als die Patienten der anderen beiden Altersgruppen.

Die Diagnose wurde bei ca. 80% der unter 16-Jährigen durch eine rein körperliche Untersuchung gestellt, die anderen wurden zusätzlich biopsiert. Die mittlere Altersgruppe wurde dagegen in einem Drittel der Fälle biopsiert, die Altersgruppe über 49 Jahre in zwei Dritteln.

3.5.2 Vordiagnosen

Bei etwa einem Drittel der Befragten wurden bis zur korrekten Diagnosestellung im Verlauf eine oder mehrere andere Diagnosen gestellt. Bei den Jungen unter 16 Jahren waren davon fünf von neun Patienten betroffen, bei diesen wurde zuvor in drei Fällen eine Phimose ohne Einordnung der Genese diagnostiziert (Tabelle 6).

Als Vordiagnosen wurden in der Kohorte der Mädchen (<16 Jahre) am häufigsten Pilzinfektionen genannt. Diese wurden ebenfalls häufig von den Frauen über 49 Jahren angegeben und insgesamt von allen in Betracht kommenden Differentialdiagnosen am häufigsten genannt. Weiterhin wurde die Psoriasis sowie bei den Frauen der höchsten Altersgruppe die Wechseljahre bzw. Hormonmangel diagnostiziert (Tabelle 6).

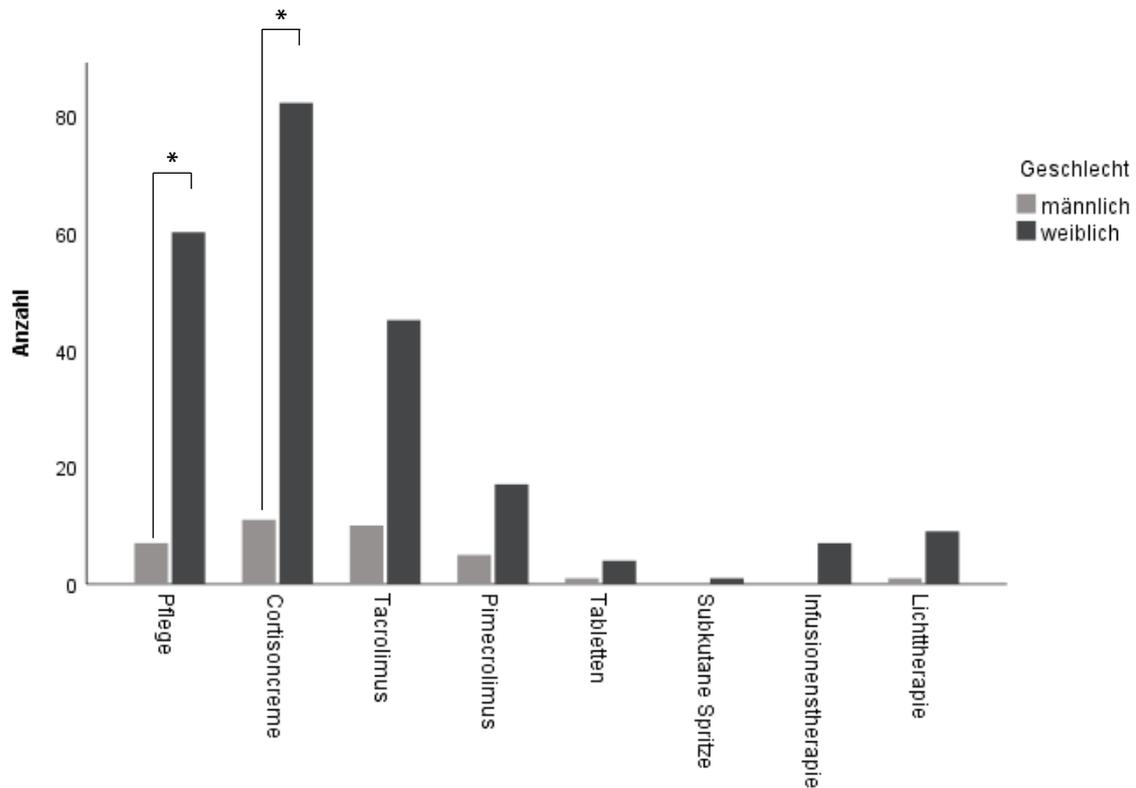
Tabelle 6: Häufige Vordiagnosen des LS in unserer Kohorte

	Häufigkeit
Hormonmangel-wechsel	5
Psoriasis	2
Pilzinfektion	7
Phimose	3
andere	14
Gesamt	31

3.6 Therapie

3.6.1 Klassische Therapie

Die Patienten wurden gebeten, aus einer Reihe vorgegebener Therapievorschläge diejenigen Substanzen auszuwählen, die bei ihnen Anwendung fanden bzw. in der Vergangenheit angewandt worden waren. Unter der Kategorie „sonstige“ bestand die Möglichkeit, weitere Therapiemethoden mitzuteilen. Unter den Therapievorschlägen befanden sich die Auswahlmöglichkeiten „Pflegecremes“, „Cortisoncreme“, die Immunmodulatoren „Tacrolimus“ und „Pimecrolimus“, „innerliche Therapie mit Tabletten“, „subkutane Injektionen“, „Infusionen“ und „Lichttherapie“, gegebenenfalls mit der Nachfrage nach der spezifischen Substanz. In der nachfolgenden Abbildung 6 sind die Häufigkeiten der klassischen Therapien der männlichen bzw. weiblichen Patienten ersichtlich. In der ergänzenden Tabelle 7 sind weitere Therapien aufgeführt, die die Patienten noch zusätzlich auflisteten.

Abbildung 6: Klassische Therapien aufgeschlüsselt nach Geschlecht**Tabelle 7: Weitere Therapien aufgeschlüsselt nach Geschlecht**

Geschlecht		Häufigkeit
männlich	k.A./nein	11
	Gerbstoffe	1
	Antimykotika	1
	Lokalanästhetika	1
	Zirkumzision	6
	Gesamt	20
weiblich	k.A./nein	78
	Östrogen	9
	Gerbstoffe	2
	Desinfektion/Zink	1
	Lifestyle	4
	Phytotherapie	3
	Östrogen+Gerbstoffe	1
	Gesamt	98

Als Therapie erhielten knapp 80% aller Befragten ein kortikosteroidhaltiges Externum und etwa 65% einen der beiden Immunmodulatoren Pimecrolimus oder Tacrolimus. Eine leitliniengerechte Therapie aus der Kombination eines glukokortikoidhaltigen Externums und Pflege fand sich in 45% aller Fälle, allerdings in 60% der weiblichen Befragten und nur in 16% der männlichen. Einzeln betrachtet wurde ein Kortikosteroidhaltiges Externum (exakter Test nach Fisher: $p=0,023$) sowie eine Pflege (Chi²-Test: $p=0,049$) signifikant häufiger von den weiblichen Befragten angewendet (Abbildung 6).

Es ist hervorzuheben, dass 32 von 34 unter 16-jährigen Mädchen die Verwendung topischer Glukokortikoide angaben, jedoch nur vier von neun Jungen der gleichen Altersgruppe. Zwei dieser vier Jungen trugen zum Befragungszeitpunkt zusätzlich zum Kortison-Präparat einen der beiden Immunmodulatoren auf, die fünf übrigen dagegen nur einen der beiden Immunmodulatoren ohne ein Kortison-Präparat, davon mehrheitlich Tacrolimus. Bei den Mädchen wandten 13 von 32 additiv zur Kortisontherapie Tacrolimus an, in drei Fällen zusätzlich Pimecrolimus. Eine ausschließliche Behandlung mit topischen Immunmodulatoren wurde in der weiblichen Gruppe nur von einem der unter 16-jährigen Mädchen durchgeführt. Sechs männliche Patienten gaben an dieser Stelle an, sich therapeutisch einer Zirkumzision unterzogen zu haben (Tabelle 7). Die weiteren, in Tabelle 7 aufgelisteten Externa deuten zum Teil auf die häufigen Fehl- bzw. Vordiagnosen der Patienten hin.

Unter den Kortison-Präparaten fanden sowohl bei den älteren, als auch bei den jüngeren Patienten zum größten Teil Klasse-4- und teils Klasse-3-Glukokortikosteroide Verwendung, in Einzelfällen Klasse-2-Glukokortikosteroide. Bei den unter 16-jährigen Jungen wurde nur eine Angabe zur Substanzklasse der topischen Glukokortikoide getätigt, in diesem Fall handelte es sich um ein Klasse-2-Präparat.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass die Systemtherapien (Tabletten, subkutane Spritzen, Infusionstherapien, Lichttherapie) bis auf ein 15-jähriges Mädchen nur bei den erwachsenen Patienten eingesetzt wurden.

3.6.2 Therapieadhärenz

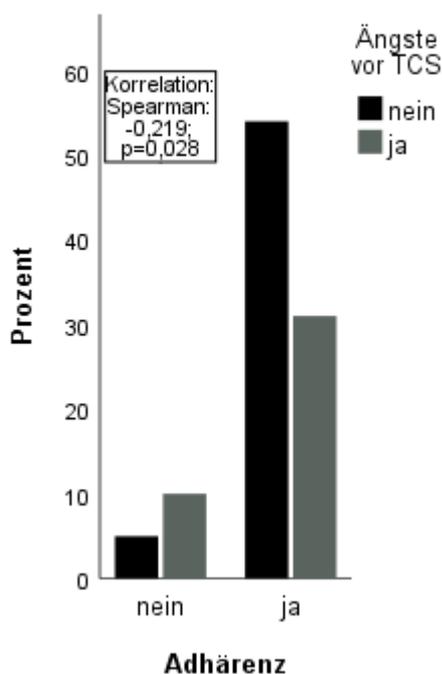
Die Therapie wurde von den meisten Patienten (81%) nach eigenen Aussagen wie empfohlen angewendet. Die Adhärenz war in allen drei Altersgruppen ähnlich hoch, beim Vergleich der Geschlechter gab es allerdings leichte Differenzen. Insgesamt gab die weibliche Kohorte in 89% an, die Therapie wie empfohlen anzuwenden, die männliche erreichte dagegen nur 74%. Diejenigen Patienten, deren Therapie unter anderem aus einem kortisonhaltigen Externum und Pflege bestand, waren laut Befragung in 85% therapiekonform. Jedoch gaben 36% aller Befragten „Ängste oder Bedenken“ an, ein topisches Kortison-Präparat zu applizieren. Dabei war der Anteil bei den unter 16-Jährigen mit 53% am größten (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ängste oder Bedenken der Patienten bei der Verwendung von topischen Glukokortikosteroiden (TCS)

Alter in Jahren		Häufigkeit		Gültige Prozente
<16	Gültig	nein	18	47,4
		ja	20	52,6
		Gesamt	38	100,0
	Fehlend	nicht zutreffend	5	
Gesamt			43	
≥16	Gültig	nein	43	65,2
		ja	23	34,8
		Gesamt	66	100,0
	Fehlend	nicht zutreffend	8	
		keine Angabe	1	
	Gesamt			9
Gesamt			75	

Insgesamt berichteten 10 der 15 nicht therapiekonformen Patienten, vor der Anwendung des Kortison-Präparates „Ängste oder Bedenken“ zu haben. Es ließ sich in diesem Zusammenhang eine signifikant negative Korrelation nach Spearman (-0,219; p=0,028) zwischen der Therapieadhärenz und den „Ängsten und Bedenken“ erkennen, d.h. je geringer die „Ängste und Bedenken“ waren, desto höher war laut Befragung die Therapieadhärenz (Abbildung 7).

Abbildung 7: Korrelation zwischen Therapieadhärenz und „Ängste und Bedenken“ vor der Anwendung topischer Glukokortikosteroide (TCS)



Die von den Befragten am meisten gefürchteten Nebenwirkungen der topischen Glukokortikoide waren in erster Linie Hautveränderungen, wie zum Beispiel eine Hautatrophie. Außerdem fürchteten die Betroffenen einen Gewöhnungseffekt.

3.6.3 Therapieerfolg der klassischen Therapie und mögliche Einflüsse auf die Wirksamkeit

Der Therapieerfolg wurde anhand der Frage, ob die angewandte Therapie hilfreich sei, mit den vier abgestuften Antwortmöglichkeiten von „gar nicht gelindert“ bis „vollständig gelindert“ gemessen. Zusätzlich stand die Antwortmöglichkeit „Frage betrifft mich nicht“ für diejenigen Patienten zur Verfügung, die keine Therapie erhielten. Fünf Patienten betraf diese Frage nicht, zwei enthielten sich oder gaben keine eindeutige Antwort an.

Aus der untenstehenden, nach Alterskategorien und Geschlecht aufgeschlüsselten Abbildung 8 geht hervor, dass die klassische Therapie bei den Mädchen unter 16 Jahren die größte Wirkung zeigte. Von ihnen gaben 88% an, die Beschwerden seien durch die Therapie „größtenteils“ oder „vollständig gelindert“ worden (Abbildung 8b).

Bei der weiblichen Gruppe ab 16 Jahren traf diese Aussage nur für knapp über die Hälfte zu (Abbildung 8c). Weniger gut schien die klassische Therapie bei den Männern anzuschlagen. Hier war besonders der Anteil der „gar nicht gelindert“-Angaben in beiden Alterskategorien größer als bei den Frauen (Abbildung 8a). Im exakten Test nach Fisher wurden die Beobachtungen, dass die klassische Therapie des LS bei der weiblichen Kohorte laut Patientenaussagen bessere Erfolge zeigte als bei der männlichen ($p=0,019$) und sich diese darüber hinaus innerhalb der weiblichen Kohorte bei den Mädchen als erfolgreicher erwies als bei den Frauen ($p=0,008$), bestätigt (Abbildung 8a bis c). Die angewandten Wirkstoffe und Verfahren der klassischen Therapie sind im Anschluss in der Tabelle 9 aufgelistet.

Abbildung 8: Therapieerfolg nach klassischer Therapie aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht

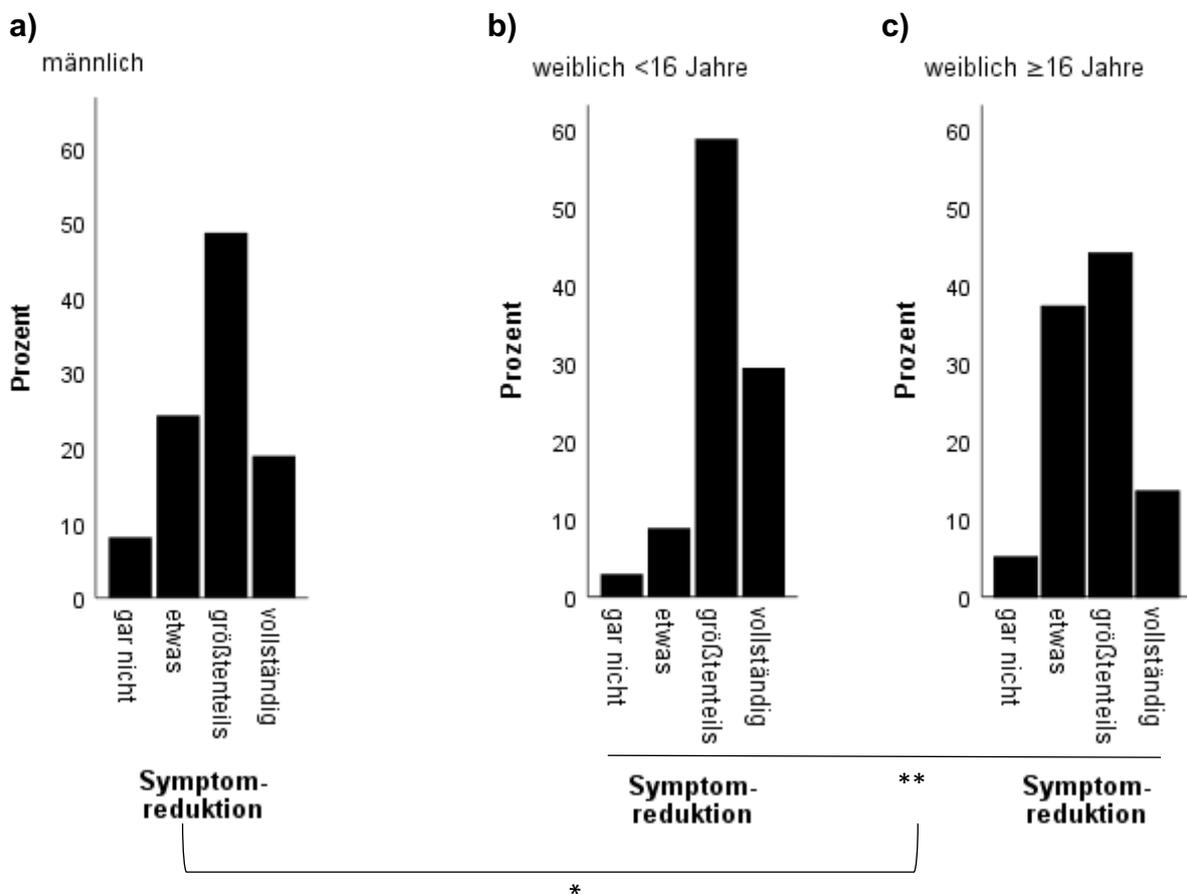


Tabelle 9: Wirkstoffe und Verfahren der angewandten klassischen Therapie aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht**a) männlich, <16 Jahre**

	Häufigkeit	Prozent
nur Immunmodulatoren	5	55,6
Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren und Zirkumzision	4	44,4
Gesamt	9	100,0

b) männlich, ≥16 Jahre

	Häufigkeit	Prozent
nur Kortikosteroide	2	18,2
nur Immunmodulatoren	2	18,2
nur Zirkumzision	1	9,1
Kortikosteroide und Immunmodulatoren	3	27,3
Kortikosteroide und Systemtherapie	1	9,1
Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren und Zirkumzision	1	9,1
keine "klassische" Therapie	1	9,1
Gesamt	11	100,0

c) weiblich, <16 Jahre

	Häufigkeit	Prozent
nur Kortikosteroide	19	55,9
nur Immunmodulatoren	1	2,9
Kortikosteroide und Immunmodulatoren	12	35,3
Kortikosteroide, Immunmodulatoren und Systemtherapie	1	2,9
keine Therapie	1	2,9
Gesamt	34	100,0

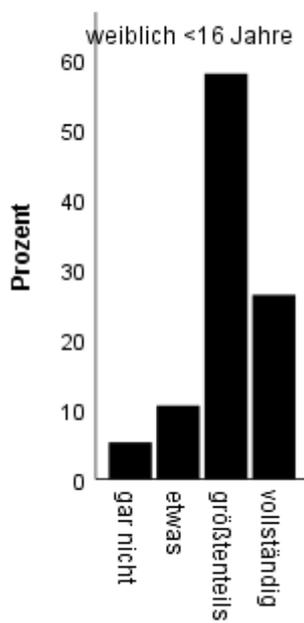
d) weiblich, ≥16 Jahre

	Häufigkeit	Prozent
nur Kortikosteroide	19	29,7
nur Immunmodulatoren	7	10,9
Kortikosteroide und Immunmodulatoren	20	31,3
Kortikosteroide und Systemtherapie	2	3,1
Kortikosteroide, Immunmodulatoren und Systemtherapie	9	14,1
keine "klassische" Therapie	6	9,4
Immunmodulatoren und Systemtherapie	1	1,6
Gesamt	64	100,0

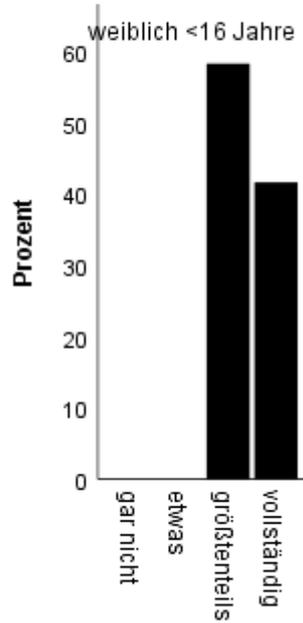
Die Abbildung 9 bringt ergänzend zum Ausdruck, wie effektiv die jeweils angewandte Therapie die Beschwerdesymptomatik der Patienten eindämmte. Aufgrund der kleinen Patientengruppen, die sich bei variantenreichen Kombinationstherapien ergeben, werden nur die aussagekräftigsten Abbildungen und nur die weibliche Kohorte dargestellt.

Abbildung 9: Therapieerfolg der einzelnen/kombinierten Wirkstoffgruppen aufgeschlüsselt nach Alter, Geschlecht und Wirkstoffkombinationen

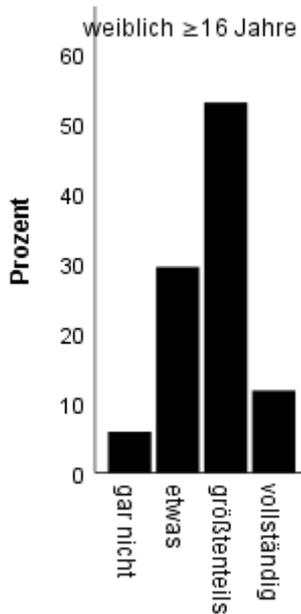
a) TCS



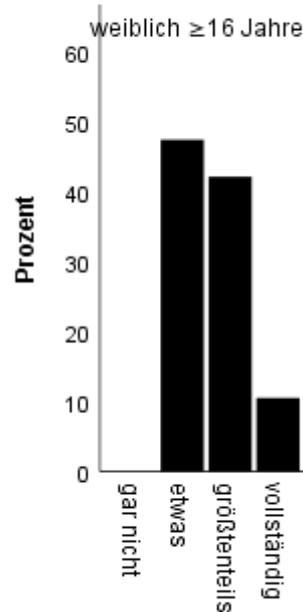
b) TCS und TCI



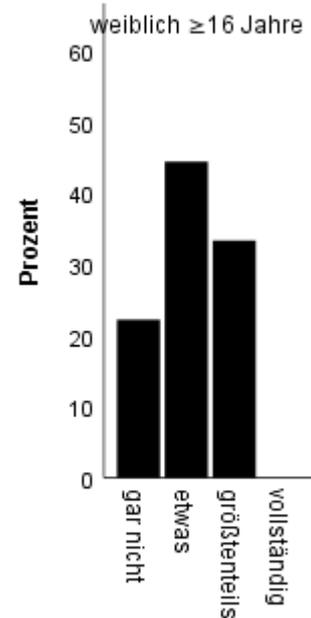
c) TCS



d) TCS und TCI



e) TCS, TCI und ST



Diese dargestellten Abbildungen 9a bis e zeigen, dass sich beim weiblichen Geschlecht im Vergleich der zwei dargestellten Altersgruppen ein vergleichbares Bild ergibt. Eine Kombinationstherapie aus topischen Kortikosteroiden (TCS) und topischen Immunmodulatoren (TCI) schien tendenziell etwas besser geholfen zu haben. Die Patientinnen, die ihre Lokalthherapie durch Systemtherapeutika (ST) ergänzten, wiesen eine schlechtere Symptomkontrolle auf. Dies ist wahrscheinlich auf die schwereren Verläufe dieser Patientinnen zurückzuführen, bei denen offenbar die Indikation für eine Systemtherapie gestellt worden war.

Die Auswertungen zeigen außerdem, dass alle sechs zirkumzidierten Jungen bzw. Männer zum Zeitpunkt der Befragung in der Genitalregion abgeheilt bzw. symptomfrei waren. Das heißt, es gab in unserer Kohorte keinen Patienten, bei dem eine Zirkumzision nicht zur Abheilung bzw. Symptombefreiheit führte (Tabelle 10).

Tabelle 10: Abheilung bzw. Symptomfreiheit nach erfolgter Zirkumzision

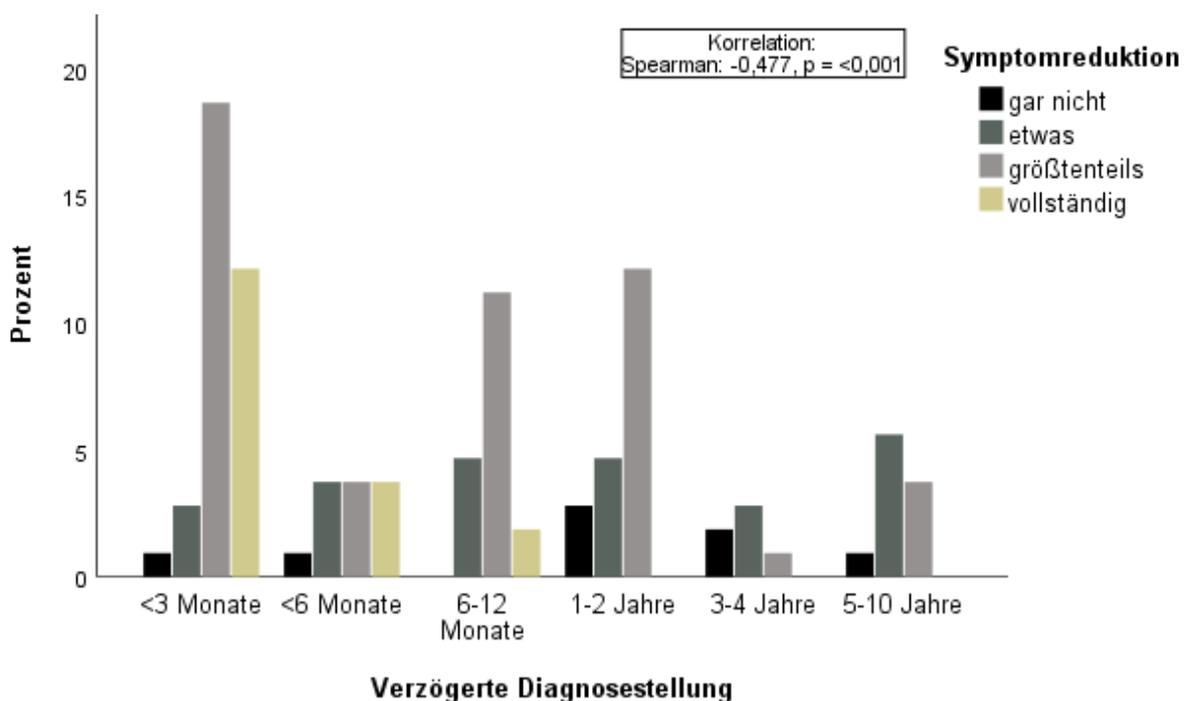
			Zirkumzision erfolgt
			Häufigkeit
männlich	Dauer der Erkrankung	Monate/Jahre	4
		besteht immer noch	0
		besteht nur noch teilweise	1 ^a
		unklar	1 ^b

a. genitaler LS abgeheilt, extragenitale Anteile bestehen noch

b. symptomfrei zum Zeitpunkt der Befragung

Bei der Untersuchung des Therapieerfolgs bezogen auf die Latenz bis zur Diagnosestellung konnte eine signifikant negative Korrelation nach Spearman (-0,477; $p < 0,001$) herausgearbeitet werden. Das heißt, je länger es dauerte, bis die Diagnose gestellt wurde, desto weniger effektiv war die Therapie. Dieser Zusammenhang galt für die Kinder ($p = 0,001$), wie für die Erwachsenen ($p < 0,001$) und ist in nachfolgender Abbildung 10 dargestellt:

Abbildung 10: Korrelation zwischen Therapieerfolg und Latenz bis zur Diagnosestellung



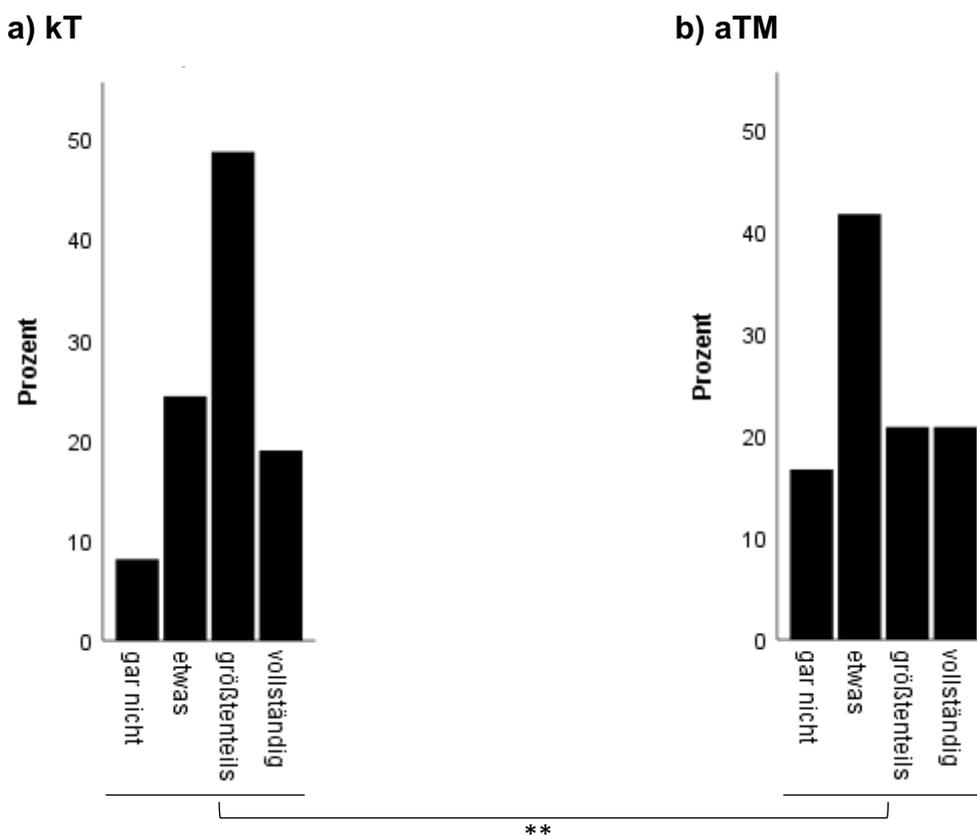
3.6.4 Alternative Methoden

Etwa 15% der Befragten gaben an, zur Behandlung ihrer Erkrankung auch alternative Behandlungsmethoden zu verwenden, darunter ein Junge aus der Gruppe der unter 16-Jährigen und 17 weibliche Befragte. Die am häufigsten angegebene alternative Methode war die Homöopathie. Daneben wurden weitere alternative Heilmethoden wie Kolostrum, Heilpraktiken/Osteopathie, Meditation, Stutenmilchsalbe, Ganzkörperhyperthermien, DMSO und EDTA/DMPS erwähnt. Die hierfür aufgebrachtten Gesamtkosten lagen in einem großen Streubereich zwischen 10 und 3600 Euro.

3.6.5 Therapieerfolg der alternativen Methoden

Der von den Patienten berichtete Erfolg der alternativen Methoden fiel insgesamt im Vergleich zum Ansprechen der klassischen Therapie deutlich ab, wie die folgende Abbildung 11 verdeutlicht. Dies konnte durch den exakten Test nach Fisher bestätigt werden ($p=0,003$; Abbildung 11):

Abbildung 11: Therapieerfolg der klassischen Therapie (kT) im Vergleich zu den alternativen Therapiemethoden (aTM)

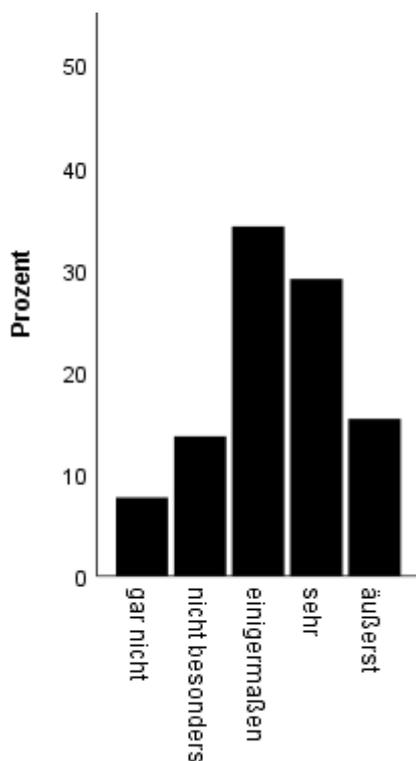


3.7 Verlauf und Prognose

3.7.1 Wissen über Erkrankung und Patientenzufriedenheit

Ein Großteil der Befragten (81%) erlangte ihr Wissen über den LS durch ihren Arzt, insgesamt nutzte etwas mehr als die Hälfte (54%) zur Informationsrecherche auch das Internet. Vier Patienten gaben an, „gar kein“ Wissen zu haben. Etwas weniger als die Hälfte der Patienten waren der Befragung zufolge „sehr“ oder „äußerst zufrieden“ mit der Aufklärung durch ihren Arzt, rund ein Drittel „einigermaßen zufrieden“ und etwa 20% „nicht besonders“ bis „gar nicht zufrieden“. In der sich anschließenden Abbildung 12 wird die oben erläuterte Patientenzufriedenheit graphisch dargestellt.

Abbildung 12: Zufriedenheit mit der Patientenedukation über den LS durch den Arzt



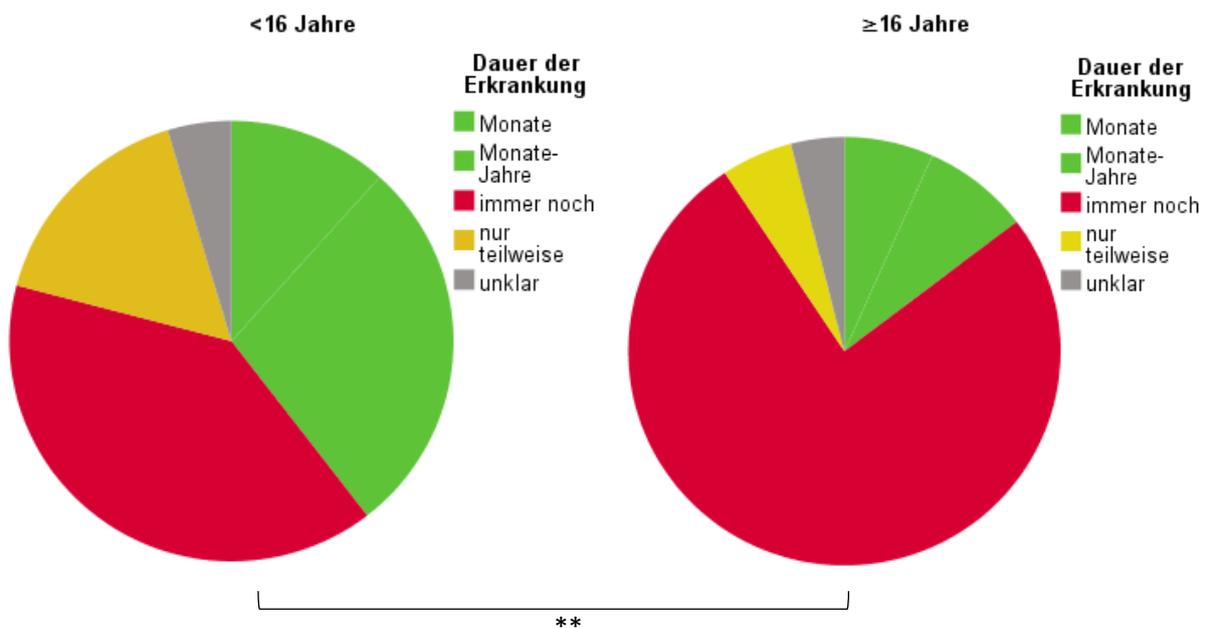
3.7.2 Erkrankungsdauer und Abheilung

Im Weiteren wurde die Erkrankungsdauer unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Abheilung untersucht. Bei rund einem Viertel aller Patienten war den Fragebögen zu entnehmen, dass die Erkrankung zum Zeitpunkt der Befragung nicht mehr bestand. So habe der LS bei 8,5% der Fälle nur „[einige] Monate“ lang bestanden, bei 15,3%

über „Monate bis Jahre“. 72% der Befragten vermerkten, dass die Erkrankung bei ihnen „immer noch“ bestünde, davon bei 13% nur noch in abgeschwächter bzw. reduzierter Form. Ein geringer Teil (4,2%, entsprechend fünf Patienten) konnte sich nicht klar festlegen. Vier dieser fünf Patienten fügten jedoch an, seit unbestimmter Zeit „symptomfrei“ zu sein (Abbildung 13).

Die untenstehenden Kreisdiagramme der Abbildung 13 veranschaulichen die signifikant häufigeren Abheilungsraten des LS bei den jüngeren im Vergleich zu den älteren Patienten. Im exakten Test nach Fisher wurde dies bestätigt ($p=0,001$; Abbildung 13).

Abbildung 13: Abheilungsrate des LS bei den Kindern (<16 Jahre) bzw. bei den Erwachsenen (≥16 Jahre)



Die einzelnen Abheilungsraten der jeweiligen Geschlechter- und Altersgruppen sind in der nachfolgenden Tabelle 11 zusammengestellt.

Tabelle 11: Abheilung bzw. Krankheitspersistenz des LS (genital und extragenital) aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht

Geschlecht	Alterskategorien in Jahren		Häufigkeit	Prozent	
männlich	<16	besteht nicht mehr	5	55,6	
		besteht noch	4	44,4	
		Gesamt	9	100,0	
	≥16	besteht nicht mehr	3	27,3	
		besteht noch	6	54,5	
		Gesamt	9	81,8	
		unklar	2	18,2	
		Gesamt	11	100,0	
	weiblich	<16	besteht nicht mehr	12	35,3
			besteht noch	20	58,8
			Gesamt	32	94,1
unklar			2	5,9	
≥16		Gesamt	34	100,0	
		besteht nicht mehr	8	12,5	
		besteht noch	55	85,9	
		Gesamt	63	98,4	
		unklar	1	1,6	
		Gesamt	64	100,0	

In der Gruppe der unter 16-jährigen Jungen bestand der LS im Genitalbereich zum Zeitpunkt der Befragung bei über der Hälfte nicht mehr (6/9) – vier von diesen männlichen Patienten hatten sich im Verlauf einer Zirkumzision unterzogen. Bei den Männern der höheren Altersgruppen gaben vier von elf eine Abheilung bzw. Symptombefreiheit an – zwei von diesen ebenfalls nach einer Zirkumzision (Tabellen 10 und 11).

Von den Mädchen (<16 Jahren) erreichte etwas mehr als ein Drittel einen symptomfreien Zustand (12/34; Tabelle 11). Bei der vorliegenden Studie stand ein möglicher Einfluss der Menarche auf den Krankheitsverlauf des Lichen sclerosus beim weiblichen Geschlecht im Fokus. Dafür wurden die Patientinnen im präpubertären bzw. pubertären Alter isoliert betrachtet, um den Verlauf der Erkrankung peripubertär genauer zu untersuchen (Tabelle 12). Die Altersgrenzen der peripubertären Zeitspanne (10 – 15 Jahre) wurden von der Autorin dieser Arbeit aufgrund der Altersstruktur der jüngeren Patientengruppe bewusst gewählt.

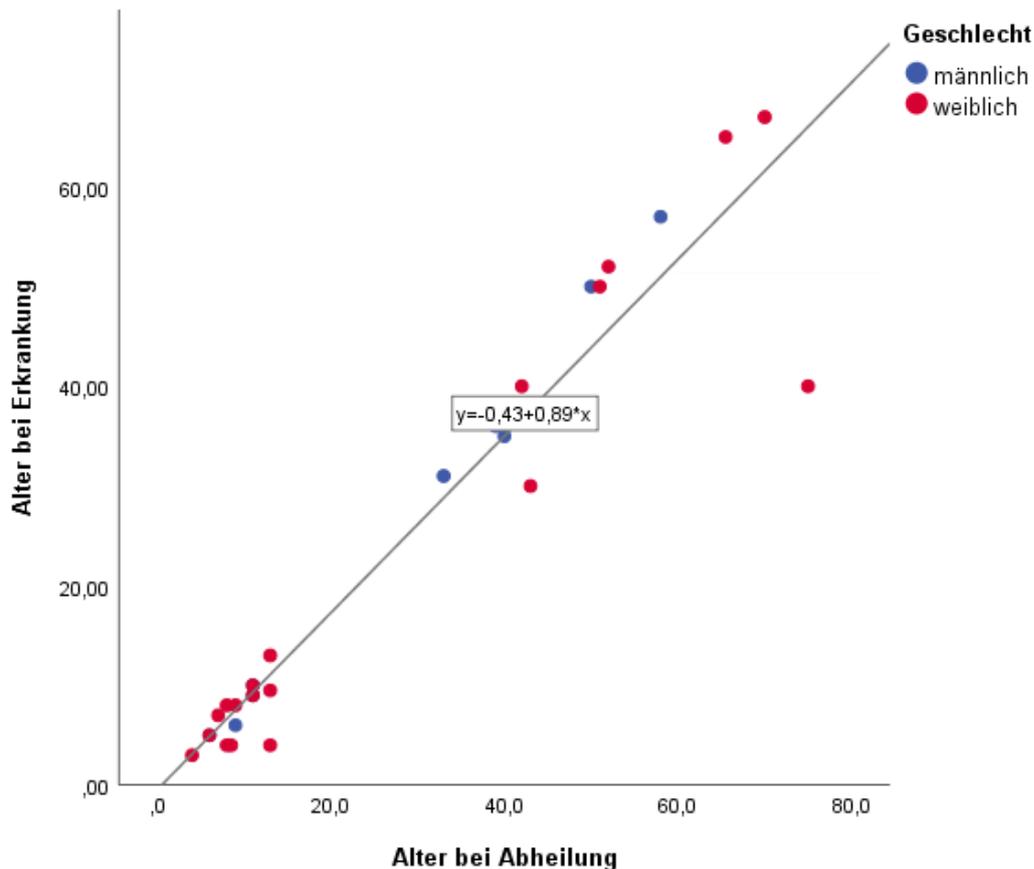
Tabelle 12: Erkrankungsdauer/Abheilungsrate beim weiblichen, peripubertären Geschlecht (10-15 Jahre)

	Häufigkeit	Prozent
Monate	2	11,8
Monate-Jahre	6	35,3
immer noch	4	23,5
nur noch teilweise	5	29,4¹
Gesamt	17	100,0

1) "zur Zeit abgeschwächte Symptome"

Diese Auswertung zeigte, dass bei 8 dieser 17 Patientinnen (47%) der LS laut der Befragten abheilte. Fünf der restlichen Patientinnen (30%) berichteten über einen LS, der „nur noch teilweise“ bestehe (Tabelle 12). Auf telefonische Nachfrage hin erfuhren wir, dass die Symptome bei diesen fünf Patientinnen zum Zeitpunkt der Befragung „abgeschwächt“ waren. Diese fünf Patientinnen befanden sich zu dieser Zeit im (prä-)pubertären Alter zwischen 11 und 14 Jahren. Bei drei von ihnen hatte zum Zeitpunkt der Befragung noch keine Menarche eingesetzt. Nur vier Patientinnen im peripubertären Alter (10-15 Jahre; 24%) gaben einen unverändert bestehenden LS an (Tabelle 12). Es war kein statistischer Zusammenhang zwischen der Menarche und einer Abheilung bzw. Symptommfreiheit feststellbar.

Bei den Frauen mittleren und höheren Alters lag die anamnestische Abheilungsrate nur bei 20% bzw. 10%.

Abbildung 14: Erkrankungsalter in Relation zum Alter bei Abheilung

Die Abbildung 14 schließt die abgeheilten Patienten aller Altersgruppen ein und veranschaulicht durch die Gerade einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen Abheilungsalter und Erkrankungsalter. Die Steigung der Geraden, die sich der 1 annähert, zeigt, dass der LS in den meisten Fällen nur über einen kürzeren Zeitraum andauerte, sofern es zu einer Abheilung kam. Dies bedeutet, dass eine Abheilung in der Regel relativ zeitnah auf die Krankheitsentstehung folgte. Wenn der LS allerdings bereits länger andauerte, erfolgte offenbar bis zum Zeitpunkt der Befragung bei der großen Mehrheit unserer Patienten keine Abheilung. Diese Beobachtung wird durch die beiden untenstehenden, vergleichenden Histogramme der Abbildung 15a und b sowie durch einen Boxplot (Abbildung 15c) verdeutlicht:

Abbildung 15a: Erkrankungsdauer der Patienten mit abgeheiltem LS

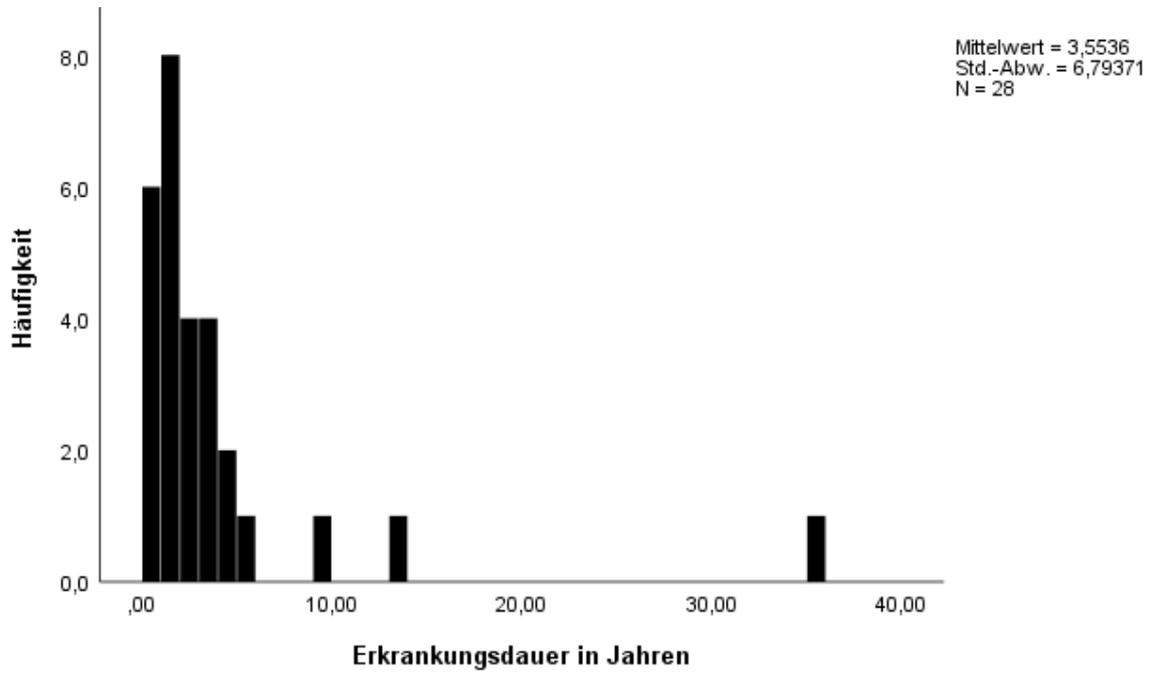


Abbildung 15b: Erkrankungsdauer der Patienten mit persistierendem LS

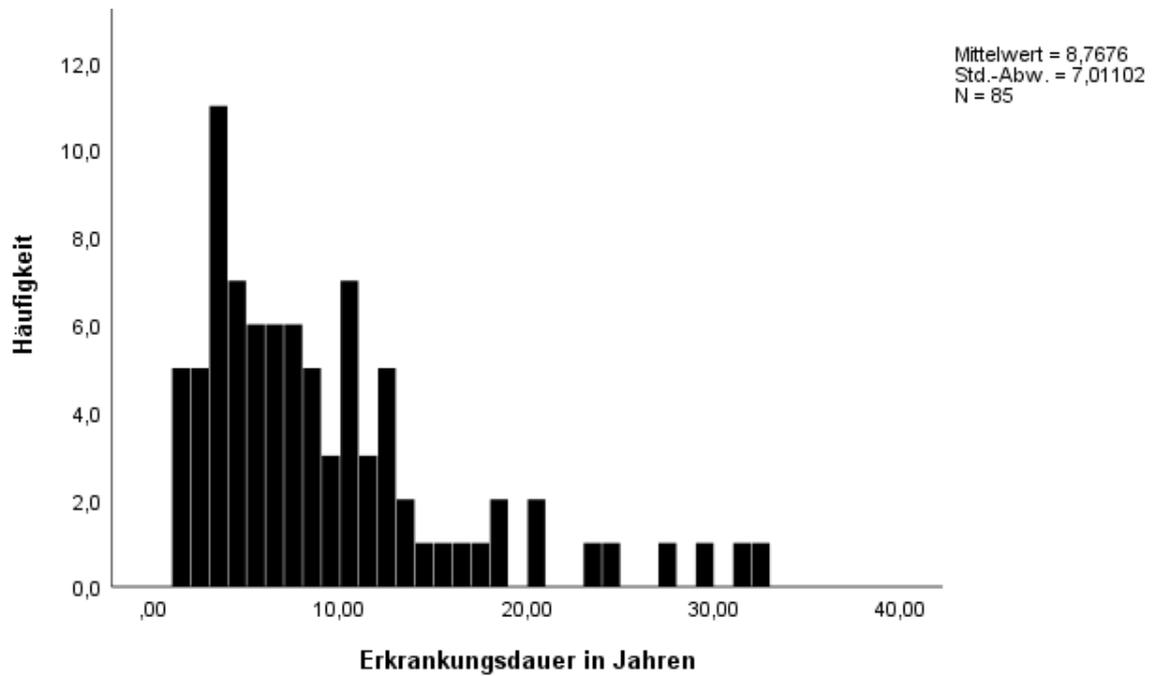
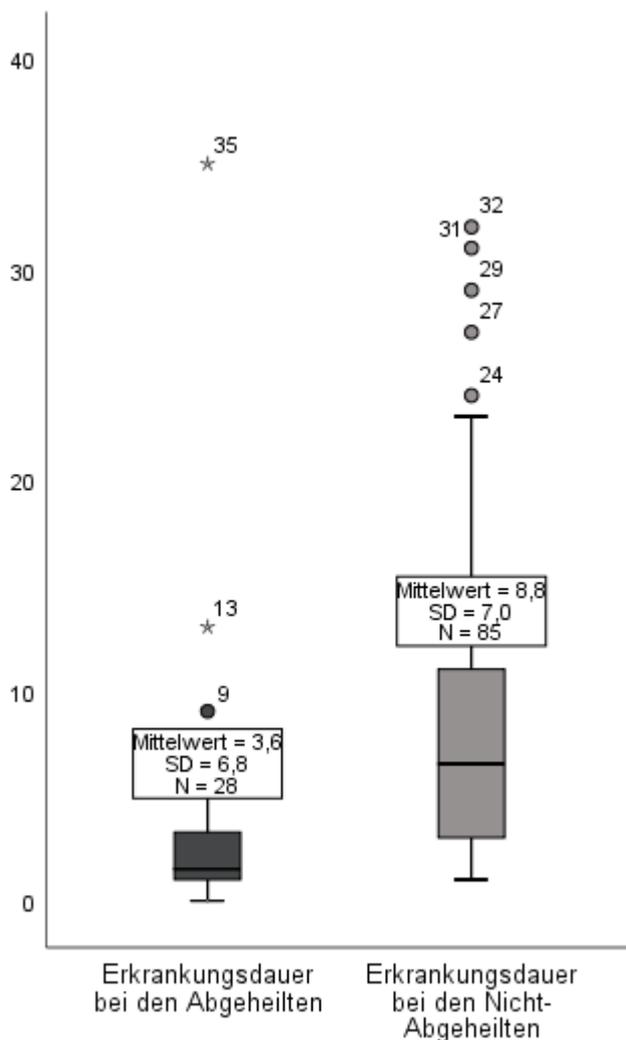


Abbildung 15c: Erkrankungsdauer (in Jahren) der Patienten mit abgeheiltem LS im Vergleich zu den Patienten mit persistierendem LS



Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei den abgeheilten Patienten bei 3,6 Jahren (Abbildungen 15a und c). Vergleicht man damit die Erkrankungsdauer des LS bei denjenigen Patienten, bei denen der LS noch bis zum Zeitpunkt der Befragung andauerte, ergab sich hier ein deutlich höherer mittlerer Wert von 8,8 Jahren (Abbildungen 15b und c). Dies bedeutet, dass es bei einem mehr als vier Jahre persistierenden Lichen sclerosus bei den wenigsten unserer Patienten zur Abheilung kam.

Wir konnten weiterhin feststellen, dass die Dauer bis zur Diagnosestellung statistisch signifikant mit der Abheilung bzw. Symptomremission korreliert ($p=0,002$), d.h. je schneller die Diagnose gestellt wurde, desto eher befanden sich die Patienten zum Zeitpunkt der Befragung in kompletter Remission.

Da der Lichen sclerosus eine Autoimmunerkrankung ist und eine höhere autoimmune Prädisposition eher zu einer Krankheitspersistenz beitragen könnte, wurde dies ergänzend untersucht. Insgesamt ergab sich in unserer Kohorte kein Anhalt für beschriebene Hypothese (4 aus 28 Patienten (14,3%) mit mindestens einer weiteren Autoimmunerkrankung und abgeheiltem LS gegenüber 13 aus 85 (15,2%) mit persistierendem LS). Gleiche Hypothese wurde in Bezug auf eine positive Familienanamnese untersucht. Hier zeigt sich der Trend, dass eine positive Familienanamnese für LS mit geringeren Abheilungsraten in allen Altersgruppen assoziiert war (3 aus 28 (11%) der abgeheilten Patienten gegenüber 13 aus 83 (16%) der nicht-abgeheilten Patienten).

3.7.3 Symptome in Kindheit

Am Ende des Fragebogens wurden die über 16-jährigen Patienten nach dem früheren Verlauf der Erkrankung Lichen sclerosus, im Speziellen nach der Erinnerung an ähnliche Symptome in der Kindheit, befragt.

Insgesamt konnten sich nur 4 von 72 Patienten (5,6%) an ähnliche Symptome in der Kindheit erinnern, 59 von ihnen (81,9%) versicherten, keine Symptome gehabt zu haben (Tabelle 13). In zwei Fällen wurden die jeweiligen Symptome in der Kindheit handschriftlich hinzugefügt und lauteten „Juckreiz“ und „Brennen“. Neun Personen gaben an, sich nicht erinnern zu können, in drei Fällen waren die schriftlichen Aussagen keiner Antwortmöglichkeit eindeutig zuzuordnen (Tabelle 13). Auf die Frage nach der Dynamik dieser kindlichen Symptome gaben sechs Betroffene – zwei von diesen fielen vorher unter die Kategorie „unklar“ – die Antwort, die Erkrankung sei damals „abgeheilt und [erneut] wiedergekommen“. In nur zwei Fällen erhielten wir Informationen über das entsprechende Alter bei damaliger Abheilung der Erkrankung: dieses lag einmal bei 4 Jahren, das andere Mal bei 20 Jahren. Das Alter bei erneutem Wiederauftreten wurde sechs Mal genannt und befand sich in der Altersspanne zwischen 27 und 52 Jahren. Zusammengefasst bedeutet dies, dass die große Mehrheit der erwachsenen Befragten (94%) im Kindesalter wahrscheinlich nicht am LS erkrankt war. Bei 6% erscheint ein zweiphasiger Verlauf mit Symptomen in der Kindheit und später im Erwachsenenalter wahrscheinlich. Bei diesen 6% kam es zwischen dem 28. bis zum 52. Lebensjahr, also vorwiegend prämenopausal, zum erneuten Auftreten des LS.

Tabelle 13: Symptome in Kindheit

≥16 Jahre		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
	nein	59	78,7	81,9
	ja	4	5,3	5,6
	nicht erinnerlich	9	12,0	12,5
	Gesamt	72	96,0	100,0
Fehlend	unklar	3	4,0	
Gesamt		75	100,0	

3.7.4 Maligne Entartung

Zuletzt baten wir die Patienten, uns darüber Auskunft zu geben, ob bei ihnen jemals bis zum Zeitpunkt der Befragung eine bösartige Erkrankung auf dem Boden des Lichen sclerosus festgestellt wurde. Keiner der Patienten berichtete eindeutig von einer Entartung. Eine Patientin gab an, dass in der Vergangenheit eine Entartung vermutet wurde, diese jedoch mittels einer Biopsie ausgeschlossen werden konnte. Eine weitere Patientin beschrieb in diesem Zusammenhang ein „Zusammenkleben der Scheide“, welches mit Hilfe einer Scheidenerweiterung behoben werden konnte. Diese Beobachtung zählt jedoch nicht zu einer „Entartung“ im medizinischen Sinne, sondern zu einer Komplikation.

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie

Die Geschlechterverteilung unserer Patienten, die zu 83% das weibliche Geschlecht, darunter zu 35% Mädchen unter 16 Jahren betrifft, weist auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz sowie auf einen beträchtlichen Anteil an pädiatrischen Patienten hin. Dieses Geschlechterverhältnis spiegelt die durchschnittliche Geschlechterverteilung in der Literatur wider, die mit einer drei- bis zehnmal so häufigen Prävalenz des weiblichen im Vergleich zu der des männlichen Geschlechts angegeben wird (Kirtschig, 2016). Allerdings weicht unsere Altersverteilung mit 43 Kindern (unter 16 Jahren) von 118 Befragten (ca. 36%) von der allgemeinen Altersverteilung ab, die bei 7-15% im pädiatrischen Bereich angenommen wird (Tong et al., 2015). Diese 36% sind auf die Methode der Patientenrekrutierung zurückzuführen, die in unserem Fall bei rund einem Drittel der Patienten (31%) auf dem Patientenkontext einer dermatologischen Praxis mit Schwerpunkt Kinderdermatologie beruhte.

Die 34 Mädchen unter 16 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 9,5 Jahren zum Zeitpunkt der Befragung gaben ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 5,8 Jahren an. Die neun unter 16-jährigen Jungen unserer Patientenkohorte wiesen ein durchschnittliches Alter von 10,6 Jahren mit einem gemittelten Erkrankungsalter von 5,9 Jahren auf. Bei den Jungen gibt es Berichte über einen Erkrankungsbeginn im präpubertären Alter, jedoch existieren diesbezüglich nur wenige Zahlen. Beispielsweise liegt bei Nair *et al* das Alter bei Erstdiagnose zwischen neun und elf Jahren, wobei hierbei noch eine durchschnittliche Latenzzeit von ein bis zwei Jahren bedacht werden muss (Lipscombe, Wayte, Wojnarowska, Marren, & Luzzi, 1997; Nair, 2017). Unser ermitteltes Alter bei Erstdiagnose war im Vergleich dazu deutlich niedriger, allerdings bei einer geringen Patientenzahl von nur neun Personen.

Das typische Erkrankungsalter bei Männern ist ebenso wenig bekannt wie bei den Jungen. Der Altersgipfel soll, wie eingangs erwähnt, möglicherweise im dritten Lebensjahrzehnt liegen (Kizer et al., 2003). Bei unserer männlichen Kohorte dagegen deuteten sich in Bezug auf die Erstmanifestation analog zu den Frauen zwei Altersgipfel an. Limitierend ist hierbei jedoch die geringe Stichprobenzahl bei den Männern in unserer Kohorte. An dieser Stelle sei allerdings nochmals auf die generell dünne Datenlage bei Männern mit LS hingewiesen.

Bei den Frauen unserer Kohorte, die der mittleren Altersgruppe (≥ 16 und < 49 Jahre) zugeteilt wurden, lag das mittlere Erkrankungsalter bei 28,0 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 34,1 Jahren. Diese Altersgruppe wird in der Literatur meist aufgrund einer geringen Patientenzahl zugunsten der peri- bzw. postmenopausalen Altersgruppe vernachlässigt. Bei letzterer betrug der ermittelte Altersdurchschnitt 66,3 Jahre, das durchschnittliche Erkrankungsalter 54,5 Jahre. Das in der Literatur angegebene Alter bei Erstdiagnose erwachsener Patientinnen mit LS liegt im Bereich zwischen 52,6 und 60 Jahren mit einer durchschnittlichen Latenzzeit bis zur Diagnosestellung von etwa 68 Monaten (Perez-Lopez & Vieira-Baptista, 2017) und deckt sich damit mit unseren Ergebnissen. Die Abbildung der Erkrankungsalter unserer weiblichen Kohorte (Abbildung 1b) liefert einen Hinweis darauf, dass sich der LS bei Frauen durch eine zweigipflige Erkrankungshäufigkeit mit einem ersten Gipfel im präpubertären Alter zwischen vier und acht Jahren und einem zweiten Gipfel im postmenopausalen Alter zwischen 52 und 56 Jahren präsentiert. Diese Zweigipfligkeit wird auch von anderen Autoren beschrieben und teilweise als zweigipfliger Krankheitsverlauf interpretiert (Fistarol & Itin, 2013; Wallace, 1971).

4.2 Ätiologie

4.2.1 Familienanamnese

Bei der Untersuchung der Familienanamnese fiel auf, dass bei 15,3% der Befragten mindestens ein weiteres Familienmitglied ebenfalls an LS litt. Damit ergibt sich im Vergleich zur Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung eine stark erhöhte familiäre Häufigkeit des LS in unserer Kohorte. In der Normalbevölkerung kann die Prävalenz nur schwer geschätzt werden, sie soll zwischen 1:70 und 1:1000 (d.h. zwischen 0,1% und 1,4%) bei erwachsenen Frauen, und circa 1:900 (0,1%) bei Kindern liegen (Dinh et al., 2016). Eine positive Familienanamnese wurde bei den Kindern (< 16 Jahre) unserer Kohorte von 25,6%, innerhalb der beiden älteren Altersgruppen dagegen nur von 15,8% bzw. 7,1% angegeben. Allerdings wurden von den Kindern nicht ausschließlich Verwandte ersten Grades genannt, sondern in drei Fällen auch der „Großonkel“ bzw. die „Großmutter“. Diese drei Antworten ausgenommen ergab sich immer noch ein Anteil von 18,6%. In einer Publikation von 2010 lag eine vergleichbare familiäre Häufung in Bezug auf Frauen und Mädchen mit 12% vor (Sherman et al., 2010). Eine Veröffentlichung über eine pädiatrische Kohorte von 2001 zeigte eine

positive Familienanamnese von 17%, was unseren Zahlen bezüglich der pädiatrischen Patientengruppe sehr nahe kommt (Powell & Wojnarowska, 2001).

Diese familiär gehäuften Krankheitsfälle lassen auf eine genetische Komponente in der Pathogenese des Lichen sclerosus schließen und wurden bereits von einigen Autoren auf molekularbiologischer Ebene untersucht. So zeigten beispielsweise Marren *et al* 1995 und Powell *et al* 2000 ein häufigeres Vorliegen der HLA Klasse II-Antigene HLA DQ3 und besonders DQ7 bei Frauen mit Lichen sclerosus im Vergleich zu den Kontrollen (Marren *et al.*, 1995; Powell *et al.*, 2000). Dieser Unterschied war in Hinblick auf Mädchen mit LS noch deutlicher (Powell *et al.*, 2000). Ferner zeigten Gao *et al* in ihrer Publikation von 2005, dass die Präsenz verschiedener Haplotypen von HLA DQ3 bzw. DQ7 die Krankheitsentwicklung des LS beeinflusst: Während manche Haplotypen mit einer erhöhten Anfälligkeit für diese Hauterkrankung einhergehen, scheinen andere jedoch mit einer gewissen Protektion vor dieser Erkrankung assoziiert zu sein (Gao *et al.*, 2005).

4.2.2 Autoimmunanamnese

Eine Assoziation des Lichen sclerosus mit weiteren Autoimmunerkrankungen ließ sich durch unsere Ergebnisse nicht für alle Altersgruppen zeigen, eine Häufung (13 von 49 Patientinnen, entsprechend 27%) konnte jedoch in der weiblichen Altersgruppe über 49 Jahre festgestellt werden. Ähnliche Zahlen sind auch in anderen Veröffentlichungen zu lesen, so zum Beispiel in der Arbeit von Cooper und Ali *et al* von 2008, in der 28% der Frauen mit LS gleichzeitig an mindestens einer weiteren Autoimmunerkrankung erkrankt waren, im Gegensatz zu 9% in der Kontrollgruppe (Cooper *et al.*, 2008).

Betrachtet man unsere Gesamtkohorte, so ergab sich eine Prävalenz von 5,1% für die Autoimmunthyreoiditis und von je 2,5% für die Vitiligo und den Lichen ruber. Verglichen mit den Prävalenzen in der Normalbevölkerung, die für die Autoimmunthyreoiditis auf ca. 5%, für die Vitiligo auf 0,5-1% (Antonelli, Ferrari, Corrado, Di Domenicantonio, & Fallahi, 2015; Baldini *et al.*, 2018) und für den Lichen ruber auf ca. 0,07% (Schaefer, Rustenbach, Zimmer, & Augustin, 2008) geschätzt werden, liegen die Zahlen bezüglich der Vitiligo und des Lichen ruber bei den LS Patienten etwas höher. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass unsere Kohorte zu 83% aus weiblichen Personen bestand und Autoimmunerkrankungen allgemein häufiger in der weiblichen Bevölkerung auftreten. So wären deutlich höhere Prävalenzen als in der

Gesamtpopulation zu erwarten gewesen. Allerdings waren die unter 16-jährigen Mädchen in dieser weiblichen Patientengruppe mit einem Anteil von ca. einem Drittel im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich überrepräsentiert. Da bekanntermaßen Autoimmunerkrankungen im höheren Lebensalter deutlich zunehmen, wird die insgesamt verhältnismäßig niedrige Häufigkeit an Autoimmunerkrankungen in unserer Patientengruppe dadurch etwas relativiert. In der gesamten weiblichen Kohorte betrug die Prävalenz einer Autoimmunthyreoiditis lediglich 6,1%, bei den Patientinnen über 16 Jahren aber 9,4%.

Diese Zusammenhänge sprechen für die Hypothese, dass bei der Entstehung des Lichen sclerosus im Kindesalter die genetische Prädisposition eine wichtige Rolle spielt. Denn nicht nur in unserer Befragung, sondern wie bereits erwähnt auch in anderen Studien deuten viele Aspekte auf einen genetischen Einfluss hin (Dendrinis & Quint, 2013; Powell & Wojnarowska, 2001).

Bei erwachsenen Frauen mit LS scheint dagegen eher eine allgemeine Disposition für Autoimmunerkrankungen pathogenetisch bedeutend zu sein. Bei uns zeigte sich bei den älteren, peri- bzw. postmenopausalen Frauen eine deutlich erhöhte Koexistenz von weiteren Autoimmunerkrankungen. Diese Prädisposition bei LS-Patienten konnte bereits in zahlreichen früheren Studien auf klinischer sowie auch auf molekularbiologischer Ebene gezeigt werden. So wurde beobachtet, dass Frauen mit LS auffallend häufig weitere Autoimmunerkrankungen und im Vergleich zu Kindern mit LS erhöhte Antikörpertiter aufwiesen (Cooper et al., 2008; Harrington, 1981; Kreuter et al., 2013; Meyrick Thomas et al., 1988; Powell et al., 2000). Ein möglicher besonderer Zusammenhang der Koexistenz des LS zusammen mit der Autoimmunthyreoiditis könnte durch einen gemeinsamen genetischen Hintergrund erklärt werden, der in wenigen Studien durch einen Vergleich der Allele der HLA Gene angedeutet wurde (Aslanian et al., 2006; Azurdia et al., 1999).

Des Weiteren existiert die Theorie des molekularen Mimikry als Folge eines infektiösen Geschehens und Trigger von Autoimmunität (Guarneri, Giuffrida, Di Bari, Cannavo, & Benvenga, 2017).

Bei Männern steht eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen eher im Hintergrund (Kreuter et al., 2013). Dagegen wird von manchen Autoren als ursächliche Entstehung des LS die anfangs beschriebene Theorie der „Mikroinkontinenz“ bei häufig

vorliegender Phimose bzw. dysfunktionaler Harnröhrenmündung herangeführt, welche an späterer Stelle diskutiert wird (Edmonds et al., 2012).

4.3 Symptome und Krankheitsausprägung

4.3.1 Symptome

4.3.1.1 Erstsymptome

Die in der Literatur am häufigsten beschriebenen Symptome bzw. klinischen Zeichen der Patienten bei Erstvorstellung sind Juckreiz und Brennen. Weiterhin können Dysurie, Dyspareunie und Einblutungen auftreten (Lee & Fischer, 2018). In unserer Kohorte waren die häufigsten Erstsymptome bzw. ersten klinischen Zeichen Juckreiz, Verletzlichkeit der Haut und Weißfärbung. Unter den männlichen Patienten scheint der Juckreiz als Erstsymptom weniger oft präsent zu sein (Kantere et al., 2014), wie auch unsere Befragung zeigt. In Bezug auf den Juckreiz ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Frauen und den Männern unserer Kohorte vorhanden.

Mädchen präsentieren laut Literatur in der Regel sehr häufig Juckreiz und Brennen und können weiterhin Einblutungen, Dysurie und Obstipation aufweisen (Dendrinis & Quint, 2013; Powell & Wojnarowska, 2001). Im Gegensatz dazu war das häufigste erste Zeichen des LS in unserer pädiatrischen Kohorte eine Weißfärbung, welche sich bei der jüngsten Patientengruppe signifikant häufiger manifestierte als bei den älteren. Damit stellt die Weißfärbung jenes klinische Zeichen dar, welches bei den Kindern am häufigsten die Aufmerksamkeit auf die Erkrankung lenkte.

Unsere erwachsenen Patienten (ab 16 Jahren) beklagten als sehr häufiges Erstsymptom (in 42%) Dyspareunie. Diese findet sich auch bei anderen Autoren sehr häufig als frühes Erkrankungsmerkmal des LS bei Erwachsenen wieder (Lee & Fischer, 2018). Bei der Auswertung der Fragebögen fiel zudem auf, dass das männliche Geschlecht deutlich weniger Erstsymptome bzw. erste Zeichen des LS angab als das Weibliche. So gab es auch bei den Symptomen „Missempfindungen in Ruhe oder bei körperlicher Aktivität“ einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die betroffenen Männer gaben diesbezüglich kaum Beschwerden an. Interessanterweise fügten fünf männliche Patienten (darunter vier der neun Jungen) zusätzlich handschriftlich hinzu, als erstes Erkrankungszeichen eine Phimose bemerkt zu haben. Diese Beobachtung wurde neben Edmonds *et al* auch

von weiteren Autoren gemacht, die dabei ursächlich von besagter „Mikroinkontinenz-Theorie“ ausgehen (Bunker et al., 2013; Edmonds et al., 2012; Kantere et al., 2017; Kantere et al., 2014; Roh et al., 2018). Allerdings fehlen gute Daten, um diese Theorie zu bestätigen. Logischer erscheint, dass der LS bei Männern durch strukturelle Veränderungen des männlichen Genitales – analog zur Scheidenverengung bei Frauen – eine Phimose mit der möglichen Folge einer Mikroinkontinenz erzeugen kann.

4.3.1.2 Weitere Symptome

Am häufigsten löste bei den Patienten der Altersgruppe ab 16 Jahren Geschlechtsverkehr Schmerzen aus (53% bzw. 58% der Frauen (≥ 16 Jahre)). Im Vergleich dazu wird die Dyspareunie in anderen Publikationen bezogen auf das weibliche Geschlecht mit 75% noch häufiger genannt (Dalziel, 1995; Haefner et al., 2014). Die 75% aus der Studie von Haefner und Aldrich *et al* ergeben sich jedoch aus dem Gesamtkollektiv von Frauen im reproduktiven Alter zwischen 18 und 45 Jahren. Unsere Zahlen basieren hingegen auf dem gesamten weiblichen Patientenkollektiv ab dem 16. Lebensjahr bis ins hohe Lebensalter. Unsere Patientengruppen unterschieden sich auch in Bezug auf das Schmerzempfinden unter Belastung bzw. in Ruhe. Hiervon waren die erwachsenen Patienten in beiden Fällen (≥ 16 Jahre) stärker betroffen als die jüngeren (< 16 Jahre).

Der jüngeren Patientengruppe bereitete das Urinieren die meisten Beschwerden (44%), gefolgt von einer schmerzhaften Defäkation (30%). Dysurie wird in der pädiatrischen Kohorte von Powell *et al* mit nur 16% bei einer Patientenkohorte von 70 Kindern angegeben (Powell & Wojnarowska, 2001). In einer späteren Studie von 2005 berichteten 9 von 18 Kindern (50%) von Dysurie und 11 von 18 (61%) von Schmerzen bei der Defäkation (Maronn & Esterly, 2005).

In der erwähnten Publikation von Maronn und Esterly wird daneben ausdrücklich darauf hingewiesen, dass 12 der 18 befragten Kinder (67%) unter Obstipation litten und dies eine ernstzunehmende Komplikation des LS sei (Maronn & Esterly, 2005). In unserem Fragebogen fragten wir nicht explizit nach Obstipation, diese stellt aber die typische Folge einer schmerzhaften Defäkation durch das resultierende Meidungsverhalten dar.

Die Männer gaben insgesamt deutlich seltener Schmerzen an als die Frauen. Warum derartige Geschlechterunterschiede bestehen, die auch von anderen Autoren berichtet werden, ist nicht vollständig verstanden (Kantere et al., 2014). Nur 36% der befragten Männer ab 16 Jahren klagten über Dyspareunie, im Vergleich dazu 58% der Frauen des gleichen Alters. Andere Autoren beobachteten in Bezug auf die männliche Dyspareunie höhere Zahlen, so beispielsweise Kantere *et al* (52%) und Edmonds *et al* (55%) (Edmonds et al., 2012; Kantere et al., 2014). Die weniger ausgeprägte Dyspareunie beim männlichen Geschlecht unserer Kohorte könnte mit der deutlich geringeren Patientenzahl (11 Männer gegenüber 771 bzw. 329 Männern) erklärt werden, denn somit unterliegt sie stärkeren Schwankungen. Die Dyspareunie stellt dennoch auch bei unseren männlichen Patienten ab 16 Jahren wie bei Edmonds *et al* das führende Symptom dar.

Weiterhin nahmen vier Patientinnen aus jeder Altersgruppe enge Kleidung als schmerzhaft wahr. Diese Antwortmöglichkeit wurde von uns ursprünglich nicht vorgeschlagen. Folglich wurde sie durch diese Patientinnen selbständig ergänzt, was impliziert, dass dies ein belastender Faktor für sie war. Die Beeinträchtigung dieser Frauen in Bezug auf die Kleiderwahl sollte daher ebenfalls berücksichtigt werden. Sie wird unter dem Punkt Lebensqualität erneut aufgegriffen.

4.3.2 Krankheitsausprägung

4.3.2.1 Extragenitaler LS

Von unseren Befragten wiesen 20% der Jungen und Männer sowie 25% der Mädchen und Frauen einen extragenitalen Befall des LS auf. Diese Zahlen stehen in Bezug auf die Frauen und Mädchen in Einklang mit denen anderer Autoren (Lagerstedt et al., 2013; Powell & Wojnarowska, 1999, 2001).

Typischerweise tritt der extragenitale LS bei Kindern am Rücken und an der Brust auf, prinzipiell kann er sich jedoch an jedem Körperareal manifestieren (Dinh et al., 2016). Die Gruppe der unter 16-Jährigen gab am häufigsten den Befall der Arme und Beine an, danach den Rücken, die Brust und den Bauch.

Prädilektionsorte des extragenitalen LS bei Erwachsenen stellen der Nacken-Schulterbereich und der obere Stamm dar (Ganesan et al., 2015). In unserer Patientenkohorte waren insgesamt am häufigsten die Arme und Beine betroffen,

gefolgt von der Brust, dem Rücken und dem Bauch. Bei einem Befall der Mundhöhle muss, ebenso wie beim Befall der Kopfhaut, der auch in zwei Fällen genannt wurde, an einen Lichen ruber gedacht werden, da der Lichen sclerosus in diesen Körperregionen normalerweise nicht zu finden ist (Schulten, Starink, & van der Waal, 1993).

Interessanterweise berichteten die Männer unserer Kohorte in 20% von einem zusätzlichen extragenitalen Befall, was deutlich häufiger ist, als allgemein angenommen wird. So waren zum Beispiel in einer Arbeit von Edmonds *et al* (Edmonds *et al.*, 2012) nur unter 1% der untersuchten Patienten von einem extragenitalen LS betroffen, Kantere *et al* berichten von einem rein extragenitalen Befall in 5% der Fälle und einem gemischten Befall in 1% der Fälle (Kantere *et al.*, 2014). Bei den von uns befragten männlichen Patienten mit extragenitalem Befall bestand immer auch ein genitaler LS. Dieser gehäufte extragenitale Befall spricht gegen den bereits vorgestellten pathogenetischen Ansatz der „Mikroinkontinenz“. Hierbei postulierten einige Autoren, dass in Bezug auf das männliche Geschlecht der LS primär dort entstehe, wo zurückbleibende Urinreste, meist zwischen Vorhaut und Glans, im Sinne des Köbner Phänomens eine LS-typische Entzündungsreaktion hervorrufen. Diese Theorie erscheint in Hinblick auf die extragenitalen Fälle unwahrscheinlich. Allerdings muss auch hier die Aussagekraft der ermittelten Daten aufgrund der kleinen männlichen Patientengruppe kritisch hinterfragt werden.

4.3.2.2 Krankheitsintensität

In Analogie zu den beschriebenen Symptomen und den entsprechenden Unterschieden innerhalb der Patientengruppen war auch in Bezug auf die Intensität des Brennens bzw. der Schmerzen und des Juckreizes eine deutlich geringere Ausprägung beim männlichen Geschlecht zu sehen. Am wenigsten stark ausgeprägt schienen „Brennen bzw. Schmerzen und Juckreiz“ bei den Jungen unter 16 Jahren zu sein. Es finden sich zu dieser Thematik insgesamt weniger Studien als beim weiblichen Geschlecht. In einer Publikation von 2011 wird berichtet, dass Jungen selten ernsthafte Beschwerden äußern und in einem solchen Fall meist die Dysurie im Vordergrund stehe (Becker, 2011). Unsere Zahlen bestätigen diese Beobachtung.

Am stärksten schienen unseren Daten zufolge die Frauen (≥ 16 Jahre) von „Brennen und Schmerzen bzw. Juckreiz“ betroffen zu sein. Es lag jedoch im Vergleich zu den

Mädchen (<16 Jahre) kein signifikanter Unterschied vor. Aus einer Veröffentlichung von 2015 geht diesbezüglich hervor, dass die Wahrscheinlichkeit, unter Symptomen zu leiden, mit dem Alter steige (Vieira-Baptista, Lima-Silva, Cavaco-Gomes, Beires, & Martinez-de-Oliveira, 2015).

4.4 Lebensqualität

Von den abgefragten Aspekten zur Lebensqualität war der Einfluss des Lichen sclerosus auf das Schamgefühl bzw. das Selbstbewusstsein der Befragten am stärksten. Verglichen mit einer Studie von 2010, in der der gesamte DLQI abgebildet war, nahm dort der Einfluss auf das Schamgefühl hinter dem veränderten Sexualleben und dem Symptomkomplex aus Brennen, Schmerzen bzw. Juckreiz in der Rangordnung nur den dritten Platz ein (Van de Nieuwenhof et al., 2010).

Einen ähnlichen Rang nahmen bei Van de Nieuwenhof *et al* auch die Auswirkungen des LS auf die Kleiderauswahl ein. Diese waren in unserer Patientenkohorte augenscheinlich geringer. Allerdings rekrutierte besagte niederländische Studie nur weibliche Patientinnen. Betrachtete man die von uns befragten weiblichen Patientinnen isoliert, konnte festgestellt werden, dass sie sich in dieser Fragestellung signifikant häufiger durch ihre Erkrankung „stark bis sehr stark“ beeinflusst fühlten als die männlichen Patienten (21% vs. 0%). An dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass vier Patientinnen bei der Frage nach Schmerzen selbstständig „enge Kleidung“ notierten. Dies zusammen mit der Tatsache, dass ein Fünftel der weiblichen Patientinnen in Hinblick auf die Kleiderwahl eine deutliche Reduktion ihrer Lebensqualität wahrnahm, betont die vielfach unterschätzte Kleiderproblematik bei vorrangig weiblichen Patientinnen mit LS.

Alle weiteren Faktoren (die Beeinträchtigung des Alltags, soziale Kontakte und Freizeitaktivitäten, die Ausübung von Sport, der Einfluss auf den Beruf bzw. das Studium oder die Schule sowie auf Arbeitsunfähigkeit), die wir abfragten, schienen eher weniger durch den LS beeinflusst zu sein.

Bei der Frage nach stationären Aufenthalten oder Arbeitsunfähigkeit ergab die Befragung, dass die weibliche Kohorte mit Dominanz der Altersgruppe über 49 Jahre absolut sowie prozentual gesehen häufiger davon betroffen war als die männliche.

Dies spricht erneut dafür, dass beim weiblichen Geschlecht, vor allem in höheren Jahren, im Vergleich zum männlichen Geschlecht insgesamt ein schwerwiegenderer Krankheitsverlauf mit häufigeren und intensiveren Beschwerden zu erwarten ist.

4.5 Diagnostik und Differentialdiagnostik

4.5.1 Diagnostik

Ein entscheidender Faktor im Management von Patienten mit LS ist die frühzeitige korrekte Diagnosestellung, da diese nicht nur den Therapieerfolg – wie an späterer Stelle ersichtlich wird – sondern auch die Auftretenswahrscheinlichkeit von Komplikationen maßgeblich beeinflusst. Viele Ärztinnen und Ärzte scheinen allerdings aufgrund der oftmals unspezifischen Symptomatik sowie des fehlenden Wissens über diese Erkrankung daran zu scheitern, den LS frühzeitig zu erkennen und die entsprechende Therapie einzuleiten (Lagerstedt et al., 2013; Nair, 2017). Aufgrund von Fehldiagnosen bzw. verspäteten Diagnosestellungen wird vermutet, dass der LS unterdiagnostiziert ist und die Dunkelziffer der erkrankten Patienten deutlich höher liegt als die bekannten Prävalenzen (Dendrinis & Quint, 2013; Lagerstedt et al., 2013; Neill et al., 2010).

In der Studie von Vieira-Baptista *et al* von 2015 belief sich die durchschnittliche Verzögerung der Diagnosestellung bei Frauen auf 68 Monate (entsprechend fünf bis sechs Jahren) (Vieira-Baptista et al., 2015). Bei Kindern wird sie mit ein bis zwei Jahren angegeben (Dinh et al., 2016; Lagerstedt et al., 2013; Maronn & Esterly, 2005). Unsere Ergebnisse zeigen äquivalent dazu, dass die Diagnosestellung bei Kindern signifikant schneller erfolgte als bei Älteren, wobei das Intervall bis zur Diagnosestellung im Unterschied der Geschlechter bei den Mädchen kürzer war als bei den Jungen. An dieser Stelle fiel auf, dass die Dauer bis zur Diagnosestellung bei den Mädchen unserer Patientenkohorte am häufigsten nicht bei „ein bis zwei Jahren“, sondern bei „unter drei Monaten“ mit einem Maximum von „ein bis zwei Jahren“ lag. Bei den Jungen wurde die Latenzzeit bis zur Diagnosestellung am häufigsten mit „sechs bis zwölf Monaten“ angegeben und ist damit vergleichbar mit den Daten aus der Literatur. Im Unterschied dazu war die Latenzzeit bis zur Diagnosestellung bei den älteren Personen mit Führung der männlichen Kohorte deutlich länger. Unsere Zahlen sind in Bezug auf die Frauen jedoch nicht vergleichbar mit der Literatur (Vieira-Baptista et al.,

2015), sondern liegen bei einem Modalwert (am häufigsten genannter Wert) von „unter drei Monaten“ und einem Maximum von „fünf bis zehn Jahren“ deutlich niedriger.

Die Geschlechterunterschiede könnten sich daraus ergeben, dass die Männer in der Regel über weniger Symptome und geringere Schmerz- und Juckreizintensitäten klagten als die Frauen. Daneben wiesen sie laut unserer Daten auch deutlich weniger Erstsymptome auf als das weibliche Geschlecht. Dies könnte dazu geführt haben, dass die Männer aufgrund initial geringerer Symptomatik erst zu einem späteren Zeitpunkt einen Arzt konsultierten und dieser womöglich aufgrund fehlender spezifischer klinischer Zeichen bzw. Kenntnis dieses Krankheitsbildes die richtige Diagnosestellung zunächst versäumte. Denn der LS könnte von vielen Ärzten als typische Erkrankung postmenopausaler Frauen angesehen werden und dieser Hauterkrankung deshalb beim männlichen Geschlecht differentialdiagnostisch eine geringere Bedeutung beigemessen werden. Hinzu kommt, dass männliche Patienten einen Arztbesuch möglicherweise aus Zeitmangel, praktischen Gründen oder Schamgefühl länger hinauszögern als weibliche Patientinnen, die regelmäßige Arzttermine, wie sie beispielsweise in der Gynäkologie üblich sind, eher gewohnt sein dürften.

Allerdings sei an dieser Stelle nochmals auf die geringe Patientenzahl der männlichen Gruppe hingewiesen, weshalb prinzipiell keine Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation gezogen werden können.

Der Unterschied in Bezug auf die Altersgruppen könnte sich daraus ergeben haben, dass Eltern zum einen gewissenhafter und sorgfältiger mit der Gesundheit ihrer Kinder umgehen als mit der eigenen. Zum anderen wird der Gesundheitszustand in der Kindheit in regelmäßigen Abständen durch die empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen beim Kinderarzt in Hinblick auf die adäquate Entwicklung des Kindes evaluiert. Aus diesem Grund könnten Auffälligkeiten bei der Anamnese und körperlichen Untersuchung früher auffallen als bei Erwachsenen.

Die meisten Patienten erhielten die Diagnose durch einen Haut- oder Frauenarzt, über die Hälfte der unter 16-Jährigen durch einen Kinderarzt. Bei den Kindern, deren Diagnose durch einen Kinderarzt gestellt wurde, erfolgte die Diagnosestellung zeitnäher als beispielsweise bei denen, die vom Hautarzt diagnostiziert wurden. Daher kann angenommen werden, dass nicht der Hautarzt bei Beschwerden im Kindesalter als erster Ansprechpartner konsultiert wird, sondern in der Regel der Kinderarzt. Damit

ließe sich erklären, warum der Kinderarzt die Diagnose Lichen sclerosus im Durchschnitt schneller stellte als der Hautarzt. So werden vermutlich lediglich diejenigen Kinder an den Hautarzt weitergeleitet, deren Krankheitsbild vom Überweiser, in der Regel dem Kinderarzt, nicht sicher erkannt wurde. Dass der Lichen sclerosus bei über der Hälfte der Kinder von Kinderärzten erkannt wurde, werten wir als positiv. Die meisten restlichen Fälle (knapp die Hälfte) wurden folglich vom Hautarzt diagnostiziert. Die Latenz bis zur Diagnosestellung von etwa einem Jahr bzw. deutlich länger bei den Erwachsenen ist allerdings gerade vor dem Hintergrund, dass die Therapie umso effektiver ist, je früher sie zum Einsatz kommt, noch verbesserungswürdig. Dies wird an späterer Stelle noch ausführlicher beschrieben. Die Literatur bietet zu dem Thema, welche Facharztgruppen üblicherweise die Erstdiagnose Lichen sclerosus stellen, kaum Informationen.

Die Diagnose wurde bei dem Großteil der Kinder (<16 Jahre) unserer Kohorte klinisch gestellt. Je älter die Patienten waren, desto größer war der Anteil der Patienten, bei denen zusätzlich eine Biopsie entnommen wurde. Dies entspricht den Vorgaben der Leitlinien, die aufgrund des traumatischen, invasiven Eingriffs bei Kindern in der Regel keine Biopsie empfehlen, wenn die Diagnosestellung auch klinisch eindeutig ist (Dinh et al., 2016). Bei Erwachsenen dagegen ist die Indikationsstellung für eine Biopsie nicht derart streng gehalten (Neill et al., 2010). Manche Autoren halten sogar eine routinemäßige Biopsie vor Therapiebeginn für angemessen mit der Begründung, die Patienten hätten vor der Anwendung einer potentiell lebenslang durchzuführenden Therapie Anspruch auf Diagnosesicherung (Lee et al., 2017).

4.5.2 Differentialdiagnostik

Ein Grund für die erwähnte Latenz bis zur Diagnosestellung beim Lichen sclerosus könnte neben der fehlenden Bekanntheit dieses Krankheitsbildes auch die in frühen Krankheitsphasen oftmals schwierige Differenzierung von anderen Dermatosen ähnlicher Morphe sein, die gerade für Fachfremde eine Herausforderung darstellen kann (Fistarol & Itin, 2013; Lagerstedt et al., 2013; Li, Deng, & Peng, 2018).

Auch in unserer Kohorte wurden bei einem Drittel der Befragten vor korrekter Diagnosestellung zuerst eine oder mehrere andere Diagnosen gestellt. Die häufigsten Fehldiagnosen waren hierbei Pilzinfektionen sowie bei den älteren Frauen Hormonmangel bzw. Wechselbeschwerden peri- bzw. postmenopausal. Diese

Krankheitsbilder werden differentialdiagnostisch auch von anderen Autoren in Betracht gezogen. Besonders kann ein Östrogendefizit in dieser Altersklasse das Bild eines LS imitieren, da in den anfänglichen Phasen ähnliche Symptome präsentiert werden können und darüber hinaus diese Krankheitsbilder auch gleichzeitig bestehen können (Kirtschig, 2018; Lee & Fischer, 2018).

Die Jungen (<16 Jahre) nannten in drei von fünf Fällen eine Phimose als primäre Diagnose. Bei diesen drei Fällen kann jedoch nicht pauschal von einer Fehldiagnose gesprochen werden, da eine Phimose ein häufiges erstes Zeichen des LS ist und somit als eine mögliche Manifestationsform des LS bezeichnet werden könnte. Hierbei wird davon ausgegangen, dass erworbenen Phimosen häufig ein Lichen sclerosus ursächlich zugrunde liegt, wobei Prozentzahlen zwischen 40% bei Kiss *et al*, 74% bei Singh *et al* und 80-90% bei Becker schwanken (Becker, 2011; Kiss, Kiraly, Kutasy, & Merksz, 2005; Singh *et al.*, 2018). Die Ergebnisse unserer Befragung bestätigen die Assoziation des LS mit vor allem kindlichen Phimosen und sprechen dafür, neben Urologen und Hautärzten auch Kinder- und Hausärzte noch mehr dafür zu sensibilisieren. Im Falle einer Zirkumzision sollte dann eine histologische Untersuchung der Vorhaut zur Diagnosebestätigung durchgeführt werden.

4.6 Therapie

4.6.1 Klassische Therapie

Interessanterweise erhielt weniger als die Hälfte der befragten Patienten eine leitliniengerechte Therapie aus einem hochpotenten glukokortikoidhaltigen Externum (TCS) und einer Basistherapie. Ein TCS wurde insgesamt am häufigsten angewendet, die Basistherapie bei nur knapp über der Hälfte. Dies deutet auf ein fehlendes Bewusstsein der Patienten bzw. deren Ärzte für die Wertigkeit einer adäquaten Hautpflege hin. Allerdings betrifft dies größtenteils die männliche Kohorte, obwohl auch in dieser Patientengruppe die Anwendung hochpotenter topischer Kortikosteroide sowie protektiver Pflegeprodukte in der Erstlinientherapie empfohlen wird (Lewis *et al.*, 2018).

Die Applikation topischer Immunmodulatoren wie Tacrolimus oder Pimecrolimus wird aufgrund eines theoretisch erhöhten Karzinomrisikos, wie es von der Gabe systemischer Calcineurininhibitoren bekannt ist, kritisch diskutiert (Corazza *et al.*, 2016; Fischer & Bradford, 2007; Hengge *et al.*, 2006). Es gibt jedoch keine klinischen

Studien, die ein erhöhtes Risiko beweisen oder widerlegen. Diese immunmodulierenden Substanzen wurden in unserer Kohorte häufiger vom männlichen Geschlecht angewandt.

Im Falle eines Therapieversagens bei männlichen Patienten sollte nach Leitlinie eine Zirkumzision erfolgen, der sich sechs Patienten unserer Kohorte unterzogen hatten (Lewis et al., 2018). Die Tatsache, dass das Therapiemanagement unserer männlichen Befragten zu einem Großteil von den Leitlinien abwich, könnte einerseits darin begründet liegen, dass die Leitlinien in der Vergangenheit noch nicht klar definiert waren (Edmonds et al., 2012). Andererseits gibt es einige Daten dazu, dass die First-Line-Therapie bestehend aus TCS und Pflege bei Männern einen geringeren Nutzen aufweist als bei Frauen (Edmonds et al., 2012; Kravvas et al., 2018). Möglicherweise herrscht bei den behandelnden Ärzten aufgrund der geringeren Inzidenz auch mehr Unsicherheit in der Therapie von Männern mit LS.

Die Systemtherapeutika wie Tabletten, subkutane Behandlungen, Infusionen oder Lichttherapie, fanden bis auf eine jüngere Patientin nur bei den Erwachsenen (≥ 16 Jahre) Anwendung. Dies könnte damit einhergehen, dass – wie an späterer Stelle beschrieben wird – die topische Therapie bei Kindern allgemein effektiver war als bei Erwachsenen und daher keine Notwendigkeit einer Therapieeskalation mit Systemtherapeutika bestand. Da der Erfolg des Einsatzes von immunsuppressiven Systemtherapeutika beim LS nicht durch hinreichende Daten belegt ist, werden sie nicht generell empfohlen. Dennoch werden bei den Erwachsenen einzelne Systemtherapien in den Leitlinien erwähnt, die in Studien positive Ergebnisse erzielten. In den Leitlinien der Kinder finden sie sich nicht wieder (Neill et al., 2010).

4.6.2 Therapieadhärenz

Die anamnestische Adhärenz war mit etwa 80% im Gesamtdurchschnitt hoch, wobei eine moderate Geschlechterdifferenz mit höherer Adhärenz auf Seiten der weiblichen Patientinnen vorlag. Es konnte gezeigt werden, dass ein bedeutender Anteil der nicht therapiekonformen Patienten eine „Steroidangst“ angab und die Adhärenz entsprechend abnahm, was auf einen kausalen Zusammenhang schließen lässt. Über eine „Steroidangst“ berichteten allerdings auch Patienten – insgesamt etwa die Hälfte aller Kinder bzw. deren Sorgeberechtigter – welche die Behandlung wie empfohlen anwandten. Eine solche Sorge vor topischen Kortikosteroiden ist nach heutigem

Kenntnisstand jedoch unberechtigt, denn zahlreiche Studien bewiesen in der Vergangenheit die Sicherheit und Effektivität dieser Wirkstoffgruppe in der Behandlung des Lichen sclerosus, sodass sie guten Gewissens auch bereits im Kindesalter bei entsprechender Indikationsstellung angewendet werden können (Kai & Lewis, 2016; Lee et al., 2015). Offenbar besteht in dieser Hinsicht gerade bei den jüngeren Patienten und deren Eltern noch Aufklärungsbedarf.

4.6.3 Therapieerfolg der klassischen Therapie

Eine Therapie, die ein kortikosteroidhaltiges Externum sowie Pflege umfasste, schien in Bezug auf die weibliche Kohorte sehr effektiv zu sein. Dies spiegelt sich auch in den Leitlinien wider (Lewis et al., 2018; Neill et al., 2010). Auch zeigte eine Therapie, die Tacrolimus beinhaltet, ein gutes Ansprechen. Die Systemtherapien führten meist zu keiner bedeutenden Verbesserung. Allerdings werden diese meist nur bei schwer betroffenen Patienten oder im Falle eines extragenitalen LS eingesetzt, weshalb das Therapieansprechen schwer zu vergleichen ist.

Der beste Therapieerfolg wurde insgesamt bei den Mädchen (<16 Jahre) erzielt. Bei diesen erbrachte eine Therapie, die sich vorrangig aus Pflege und TCS zusammensetzte, die beste Wirkung. Ein Aspekt ist hier die schnellere Diagnosestellung und frühere Therapieeinleitung in dieser Altersgruppe. Weiterhin trägt auch die bessere Adhärenz der weiblichen Kohorte im Vergleich zur männlichen zum erfolgreicherem Therapiemanagement bei den Mädchen bei. Möglicherweise handelt es sich in Bezug auf das bessere Ansprechen auf die Lokalthherapie beim LS des Kindesalters um ein generelles Phänomen, das auch für andere chronisch entzündliche Hauterkrankungen wie beispielsweise die atopische Dermatitis oder die Psoriasis bekannt ist.

Auch von anderen Autoren wird eine frühzeitige Diagnosestellung für essentiell gehalten, um langfristig Komplikationen zu verhindern. So wird beispielsweise in einer Studie von Nerantzoulis *et al* berichtet, dass die Hälfte der untersuchten Patientinnen mit einer verzögerten Diagnosestellung irreversible Hautveränderungen erlitten (Nerantzoulis, Grigoriadis, & Michala, 2017). In einem Fallbericht über 15 Patienten von Patrizi *et al* werden die positiven Auswirkungen einer frühzeitigen Therapie in Hinblick auf verminderte Rückfallraten erläutert, allerdings schien sie dort keinen Einfluss auf eine Narbenbildung ausgeübt zu haben (Patrizi et al., 2010). Insgesamt

fehlen gute Daten, um den von uns festgestellten Trend eines positiven Einflusses einer frühzeitigen Therapieeinleitung auf den unmittelbaren Therapieerfolg im Sinne einer Symptomreduktion zu bestätigen. Hierfür werden noch weitere Forschungsprojekte benötigt. Vorliegende Arbeit leistet mit diesen vorläufigen Daten dennoch einen Beitrag dazu und ist, soweit wir wissen, mit 118 Patienten eine der ersten größeren Beobachtungsstudien, die diesen Trend zeigt.

Diese mögliche Erkenntnis unterstreicht die Notwendigkeit, den LS möglichst frühzeitig zu erkennen und umgehend eine adäquate Therapie zu initiieren, um nicht nur präventiv gegen Langzeitkomplikationen vorzugehen, sondern auch über den gesamten Krankheitsverlauf die Lebensqualität der Betroffenen mit den körperlichen, seelischen und sexuellen Einschränkungen zu verbessern. An dieser Stelle könnte die Patientenversorgung noch optimiert werden, indem noch mehr Primärversorgern wie Haus- und Kinderärzten der Stellenwert dieser Erkrankung vermittelt wird und sie in Bezug auf Diagnostik und Therapie besser geschult werden.

In Hinblick auf die Jungen ging eine schnellere Diagnosestellung allerdings nicht eindeutig mit einem besseren Therapieansprechen einher. Auch andere Autoren, die primär Jungen und Männer ins Visier nehmen, berichten über ein regelmäßiges Therapieversagen der nicht-invasiven Therapie beim männlichen Geschlecht (Edmonds et al., 2012; Kravvas et al., 2018). So beispielsweise Edmonds *et al* in einer groß angelegten Studie mit 329 männlichen Patienten, bei denen langfristig in 50% der Fälle eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden fehlschlug und diese daraufhin mit einer Erfolgsrate von 76% zirkumzidiert wurden. Denn beim männlichen Geschlecht steht, wie bereits erwähnt, einigen Autoren zufolge möglicherweise pathogenetisch die „Mikroinkontinenz“ im Vordergrund. In erwähnter Studie wird als Erklärungsansatz für das fehlende Therapieansprechen topischer Substanzen vermutet, dass erst bei der Zirkumzision durch die Entfernung der Vorhaut deren pathophysiologisch bedeutender okklusiver Effekt und damit auch die Einflüsse im Sinne eines Köbner-Phänomens beseitigt werden können. Diese Intervention kann eine kausale Therapie darstellen und zur vollständigen Abheilung führen (Depasquale, Park, & Bracka, 2000; Edmonds et al., 2012). Manche Autoren gehen davon aus, dass eine topische Therapie bei männlichen Patienten in den meisten Fällen nur in der Frühphase des LS wirksam ist und in späteren Stadien eine totale Zirkumzision angestrebt werden sollte (Becker, 2011). Allerdings gibt es auch Studien, in denen die Zirkumzision schlechtere Ergebnisse erzielte (Kantere et al., 2017).

In unserer Befragung stellte eine nicht-invasive Therapie in knapp 40% (4/10) und eine Zirkumzision in 60% (6/10) mindestens bis zum Zeitpunkt der Befragung den Grund für eine andauernde Symptombefreiheit des anogenitalen LS bei der männlichen Kohorte dar. Zuletzt darf nicht vergessen werden, dass das männliche Geschlecht, wie bereits an früherer Stelle gezeigt werden konnte, im Durchschnitt eine niedrigere Therapieadhärenz aufwies und der Therapieerfolg bei therapiekonformen Patienten höher war. Dies wäre eine weitere mögliche Erklärung für das vergleichsweise schlechtere Therapieansprechen auf die klassische Therapie bei den männlichen Patienten.

4.6.4 Alternative Methoden

Alternative Methoden wurden vorrangig von den weiblichen Patientinnen, die in Hinblick auf die Krankheitsintensität und Lebensqualität stärker betroffen waren, genutzt. Interessanterweise kamen sie mit 15% beim LS relativ selten zum Einsatz, im Vergleich zu Patienten mit atopischem Ekzem, die laut mehrerer Studien in mindestens 50% der Fälle alternative Methoden anwenden (Aguiar Junior & Costa, 2011; Simpson, Basco, & Hanifin, 2003). Derartige Unterschiede kommen wahrscheinlich deshalb zustande, da das atopische Ekzem mit einer Prävalenz im Kindesalter von über 10% eine weitaus häufigere Erkrankung mit einem damit einhergehenden höheren Bekanntheitsgrad darstellt. In diesem Sinne konnte sich ein größerer Markt darauf abzielender alternativmedizinischer Produkte entwickeln. Alternative Methoden werden auch häufig über Mundpropaganda von selbst Betroffenen oder deren Angehörigen weiterempfohlen – bei selteneren Erkrankungen geschieht dies weniger oft.

Bei der Betrachtung des Therapieerfolges der alternativen Methoden deuten unsere Daten auf eine Unterlegenheit gegenüber den klassischen Methoden hin. Aufgrund der möglichen irreversiblen Narbenbildung und Hautatrophie bei Fortschreiten des Lichen sclerosus sowie besonders der potentiellen Entartung bei nicht adäquat therapierten Patienten (Lee et al., 2015), sollten unseres Erachtens alternative Methoden nur zusätzlich zu einer evidenzbasierten, klassisch-schulmedizinischen Therapie erfolgen.

4.7 Verlauf und Prognose

4.7.1 Patientenzufriedenheit

Die meisten Patienten unserer Kohorte gaben in Bezug auf die Aufklärung durch den behandelnden Arzt eine ausreichende Zufriedenheit an (mehrheitlich einigermaßen gut bis äußerst gut).

Bei der Frage nach der erhaltenen Therapie konnten wir den Antwortbögen entnehmen, dass nur 45% der Patienten eine leitliniengerechte Therapie aus einem kortikosteroidhaltigen Externum und einer Pflege durchführten. Dass über die Hälfte der Patienten nicht mit den First-Line-Therapeutika behandelt wurden, zeugt entweder von unzureichender Kenntnis der Leitlinien seitens der therapierenden Ärzte, einem Informationsverlust aufgrund mangelnder Arzt-Patienten-Kommunikation oder von therapieresistenten und komplexen Verläufen, die andere Therapiemaßnahmen erforderten. Nicht zu vergessen ist an dieser Stelle ein möglicher Erinnerungsbias aufgrund der Methodik vorliegender Fragebogen-Studie. Wir sind dennoch überzeugt, dass eine bessere Schulung der Ärzte sowie der Patienten im Umgang mit diesem Krankheitsbild nötig ist, um sowohl die Patientenzufriedenheit, als auch den Therapieerfolg beim Lichen sclerosus zu verbessern.

4.7.2 Erkrankungsdauer

Wie schon vor dem epidemiologischen Hintergrund des Lichen sclerosus veranschaulicht wurde, präsentiert sich der LS hinsichtlich des Erkrankungsalters mit zwei Häufigkeitsgipfeln. Daher interessierte uns besonders der Krankheitsverlauf bzw. die Frage danach, ob es sich dabei um einen zweigipfligen Verlauf innerhalb derselben Patientengruppe handelt. Dazu fragten wir die Patienten einerseits nach einer möglichen Abheilung des LS und andererseits, adressiert an die älteren Patienten (>16 Jahre), nach Symptomen in der Kindheit. Letzteres wird im nächsten Abschnitt näher behandelt.

Der Lichen sclerosus heilte bei rund einem Viertel der Patienten deren Angaben zufolge bis zum Zeitpunkt der Befragung vollständig ab. Bei den Kindern geschah dies signifikant häufiger als bei den Erwachsenen, wobei die Jungen die höchsten Abheilungsraten aufwiesen. Hier sei noch einmal angemerkt, dass dies bei den Jungen hauptsächlich auf eine Zirkumzision zurückzuführen ist.

Unser Interesse bezüglich des Krankheitsverlaufes lag besonders auf den peripubertären Patienten, da der Einfluss der Pubertät mit den damit einhergehenden hormonellen Veränderungen auf den LS bereits seit längerem Diskussionsgegenstand ist (Berth-Jones et al., 1989; Ellis & Fischer, 2015; Powell & Wojnarowska, 2002).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass gehäuft bei den Mädchen und Jungen um das 11. bis 14. Lebensjahr, aber auch bei den anderen Patientengruppen – d.h. praktisch in jedem Alter – von einer Abheilung des LS berichtet wurde. Die Heranwachsenden, deren Erkrankung in oben genanntem Zeitraum nicht zur Abheilung gelangt war, befanden sich in diesem Alter häufiger als sonst in einer abgeschwächten Krankheitsphase. Betraf dies weibliche Patientinnen, war bei ihnen zum Zeitpunkt der Befragung mehrheitlich noch keine Menarche eingetreten.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei Abheilung des LS lag bei 3,6 Jahren im Vergleich zu den gemittelten 8,8 Jahren, die der LS bei den restlichen, weiterhin erkrankten Patienten bis zum Zeitpunkt der Befragung bereits andauerte. Von dieser durchschnittlichen Erkrankungsdauer (3,6 Jahre) wichen nur wenige Patienten ab. Mit anderen Worten weisen unsere Ergebnisse zum einen darauf hin, dass der Lichen sclerosus entweder nach wenigen Jahren abheilt oder im weiteren Verlauf chronifiziert, zum anderen, dass die Chancen einer Abheilung beim LS des Kindesalters mit Herannahen der Pubertät steigen.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Befragung lässt sich weder eine genaue Prognose über den weiteren Verlauf des LS unserer Patientenkohorte stellen, noch eine dauerhafte Genesung der betreffenden Patienten mit Sicherheit bestätigen. Man kann nur vermuten, dass der gehäuft abgeschwächte oder gänzlich asymptomatische Verlauf peripubertär keinen Zufall darstellt, sondern unter anderem durch hormonelle Einflüsse den Eintritt in eine zumindest vorübergehende, potentiell sogar permanente Remission bzw. Abheilung andeuten könnte. Die Grundzüge dieser Annahme werden prinzipiell auch in der Literatur von den meisten Autoren geteilt (Clifton et al., 1999; Powell & Wojnarowska, 2002) und entspricht der Erfahrung im klinischen Alltag.

Derzeit existieren keine guten Daten darüber, welche beeinflussenden Faktoren oder Rahmenbedingungen neben einer hormonellen Komponente einer vollständigen Abheilung zugrunde liegen könnten. Eine direkte Korrelation zwischen Abheilung und Menarche war unseren Auswertungen nicht zu entnehmen. Wir konnten allerdings

feststellen, dass eine Abheilung, wie auch der Therapieerfolg, mit der Dauer bis zur Diagnosestellung korrelierte. D.h. je schneller die korrekte Diagnosestellung erfolgte, desto höher waren die Chancen einer Abheilung. Dies unterstreicht erneut die enorme Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung gefolgt von einer unmittelbaren Therapieeinleitung. Zudem machten wir die Beobachtung, dass der Anteil der Kinder ohne positive Familienanamnese häufiger von einer Abheilung berichtete. Dies könnte auf einen Zusammenhang einer genetischen Prädisposition mit einer erhöhten Krankheitspersistenz hindeuten, was allerdings in weiteren Studien beobachtet und nachgewiesen werden muss. Weiterhin kann man unseren Auswertungen entnehmen, dass der LS bei beiden Geschlechtern prinzipiell in jedem Alter abheilen kann. Die Abheilungsrate erreicht unseren Ergebnissen zufolge im peripubertären Alter ihr Maximum und steht möglicherweise in Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer. D.h. unsere Daten weisen darauf hin, dass der Lichen sclerosus entweder bei unmittelbar eingeleiteter, adäquater Therapie nur über einen kürzeren Zeitraum von wenigen Jahren andauert und dann in eine permanente Remission eintritt bzw. abheilt, oder andernfalls lebenslang persistiert. Diese Daten sind unseres Wissens nach neuartig und erfordern weitere Studien, um diese Zusammenhänge zu beobachten und zu belegen.

4.7.3 Symptome in Kindheit

Wenn man davon ausgeht, dass der Lichen sclerosus eine chronische Erkrankung darstellt und bei Kindern nicht mit der Pubertät abheilt, sondern zwischenzeitlich lediglich milder verläuft, müsste es konsequenterweise zahlreiche erwachsene Patienten mit Lichen sclerosus geben, die schon seit der Kindheit daran erkrankt sind. Denn wie am durchschnittlichen Erkrankungsalter besonders unserer weiblichen Patientenkohorte ersichtlich ist, präsentiert sich der LS mit einer zweigipfligen Erkrankungshäufigkeit mit jeweils einem Gipfel in jungen Jahren und einem Gipfel um das 50. Lebensjahr (vgl. Abbildung 1b). Dementsprechend stellt sich auch die Alterskurve unserer Patienten zum Zeitpunkt der Befragung dar (vgl. Abbildung 1a). Hierbei zeigte sich bei unseren Befragten ein deutlicher Abfall der Erkrankungshäufigkeit im Bereich zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Offenbar litten Patienten dieses Alters seltener unter Symptomen dieser Hauterkrankung bzw. suchten entsprechend in den Jahren 2010 bis 2017 weitaus seltener unser Klinikum oder die Hautarztpraxis auf.

Powell und Wojnarowska gingen bereits in einer Studie von 2002 dieser Überlegung nach. Damals wurden diesbezüglich postmenopausale Frauen mit LS (n=251) sowie jüngere, prämenopausale Frauen (n=21) im Erwachsenenalter untersucht. Das Resultat war, dass sich die postmenopausalen Frauen (n=251) eher nicht (n<5) an Symptome in der Kindheit erinnern konnten, die jüngeren Patientinnen (n=12) dagegen zu einem gewissen Anteil (n=4) schon. Damals wurden die Ergebnisse so interpretiert, dass die Patientinnen mit einem frühen Onset des Lichen sclerosus auch trotz einer milderer Ausprägung während der Pubertät mit einem chronischen Verlauf rechnen müssen (Powell & Wojnarowska, 2002).

Da die klinische Erfahrung nahelegt, dass der Zweigipfligkeit der Erkrankungsalter beim LS möglicherweise unterschiedliche Patientengruppen zugrunde liegen, griffen wir die oben genannte Frage von Powell and Wojnarowska nach Symptomen in der Kindheit in unserer Befragung auf. Das Ergebnis war, dass die allermeisten Patienten diese Frage negativ beantworteten. Diejenigen, die sich vermeintlich erinnern konnten, nannten ein erneutes Auftreten im mittleren Lebensalter (zwischen 27 und 52 Jahren). Einige Befragte schienen sich in ihrer Antwort zwar unsicher zu sein, denn es wurde lediglich nach „ähnlichen Symptomen in der Kindheit“ gefragt, was im Wortlaut eine gewisse Unschärfe mit sich bringt. Es war jedoch die Absicht der Autorin sowie der weiteren Beteiligten, mit dieser Formulierung eine Unterrepräsentierung des LS vor dem Hintergrund der unspezifischen Symptomatik dieser Hauterkrankung möglichst zu vermeiden.

Nach Meinung der Autorin sind die Antworten auf diese Fragestellung trotz des retrospektiven Charakters dieser Befragung ernst zu nehmen, da davon ausgegangen werden kann, dass sich die Patienten in der Regel an eine Hauterkrankung wie den Lichen sclerosus im Kindesalter erinnern müssten. Denn der LS führt bekanntermaßen unbehandelt häufig zu Vernarbungen und geht in aller Regel mit einer deutlichen Symptomatik und einem oftmals hohen Leidensdruck einher, wie an früherer Stelle ausführlich beschrieben wurde (Lee & Fischer, 2018). Unsere Daten decken sich weitgehend mit den Ergebnissen von Powell und Wojnarowska: Die erwachsenen Patientinnen, die sich an Symptome in der Kindheit erinnerten, gehörten vorrangig der Gruppe mit prämenopausalem Beginn an. Diese sind wahrscheinlich von einem chronischen Verlauf des LS seit der Kindheit betroffen. Alle anderen, mehrheitlich postmenopausalen Patientinnen, sind mit großer Wahrscheinlichkeit erst im Erwachsenenalter an LS erkrankt. Allerdings handelt es sich bei der oben genannten

Studie in Bezug auf die eingeschlossenen jüngeren Patientinnen um eine sehr kleine Patientengruppe (n=12).

Ebenso befasst sich eine weitere Veröffentlichung von Focseneanu *et al* mit dem Verlauf des LS in einer pädiatrischen Kohorte. Die Ergebnisse dieser Befragung deuten darauf hin, dass der LS in vielen Fällen präpubertär remittieren kann und das Risiko der Krankheitspersistenz bei denjenigen Patientinnen erhöht ist, die mit Eintritt in die Menarche an einem aktiven LS leiden. Als Ausblick der Publikation wird die Frage aufgeworfen, ob der im Kindesalter erworbene LS das Risiko des Wiederauftretens postmenopausal erhöht (Focseneanu et al., 2013). Die Daten der vorliegenden klinisch-retrospektiven Studie tragen zur Beantwortung dieser Fragestellung bei. Sie deuten darauf hin, dass der LS des Kindesalters in manchen Fällen jahrelang persistiert oder aber peripubertär in eine vollständige Remission übergeht, insbesondere je früher und konsequenter die Therapie eingeleitet wurde. Bei Beginn des LS im postmenopausalen Alter wird fast nie von Symptomen in der Kindheit berichtet.

Zusammenfassend interpretieren wir unsere Daten als Hinweis darauf, dass der Lichen sclerosus keine stets chronisch verlaufende Erkrankung mit zwei ausgeprägteren Krankheitsphasen darstellt, sondern sich in zwei unabhängigen Varianten manifestiert. Diese Varianten ergeben dann das Bild des zweigipfligen Verlaufs: einmal mit frühem Beginn im Kindesalter, einmal mit Beginn im späteren Erwachsenenalter. Denn wenn der LS regelmäßig von der Kindheit an bis in das hohe Erwachsenenalter andauern würde, wenn auch mit einer phasenweise peripubertären Symptomremission, hätten mehr Patienten im Alter zwischen 20 und 50 Jahren aufgrund von Beschwerden unsere Klinik erreichen müssen. Zudem hätten sich aus oben genannten Gründen insgesamt mehr Patienten an eine Manifestation des LS im Kindesalter erinnern müssen. Somit kann die Vermutung aufgestellt werden, dass es sich bei diesen beiden Varianten um zwei unterschiedliche Formen des LS handeln könnte. Mit dieser Vermutung geht die Hypothese einher, dass beim LS im Kindesalter eine genetische Prädisposition, beim LS im Erwachsenenalter eine Neigung zu Autoimmunerkrankungen entscheidend ist. Allerdings werden auch hier zur Bestätigung dieser Annahme noch größer angelegte, prospektive Studien benötigt.

4.7.4 Maligne Entartung

In einigen Publikationen wird das Entartungsrisiko des Lichen sclerosus mit 4-5% angegeben (Bleeker et al., 2016; Renaud-Vilmer & Dubertret, 2004). Allerdings geht man mittlerweile davon aus, dass bei konsequenter Therapie das Risiko sogar bis auf das Niveau der Gesamtbevölkerung gesenkt werden kann (Lee et al., 2015). Bei keinem unserer 118 befragten Patienten wurde eine maligne Entartung festgestellt. Dies könnte zum einen darauf zurückgeführt werden, dass sich unsere Patienten zumindest in den letzten Jahren in ärztlicher Behandlung befanden und damit einhergehend in der Regel eine geeignete Therapie durchgeführt haben. Zum anderen setzt allein die Teilnahme an dieser Fragebogen-Studie eine Bereitschaft zur Kooperation sowie ein gewisses Interesse an der Erkrankung und deren Erforschung voraus, welche sich wahrscheinlich auch in der Compliance der Patienten widerspiegelt. Allerdings sollte auch ein Selektions- sowie ein Informationsbias in die theoretischen Überlegungen mit einbezogen werden, denen derartige nicht-randomisierte Beobachtungsstudien häufig unterliegen (Hammer, du Prel, & Blettner, 2009). An dieser Stelle möchte die Autorin noch einmal betonen, dass die Patienten die von uns gestellten Fragen aus ihrer Erinnerung heraus in schriftlicher Form beantworteten, sodass die getroffenen Aussagen nicht in ihrer Richtigkeit verifiziert werden konnten. Unschlüssige oder widersprüchliche Antworten wurden dabei jedoch telefonisch überprüft und im Zweifel als „unklar“ kategorisiert. Die von unseren Patienten angegebenen Entartungshäufigkeiten erscheinen nichtsdestotrotz im Vergleich mit anderen Studien realistisch (Bleeker et al., 2016; Cooper et al., 2004).

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die übergeordnete Intention dieser Arbeit war es, den klinischen Verlauf der Hauterkrankung Lichen sclerosus in Bezug auf die Zweigipfligkeit der Erkrankungshäufigkeit und eine mögliche Abheilung, besonders bei präpubertärem Erkrankungsbeginn, zu untersuchen. Im Folgenden werden die Hauptaussagen vorliegender Arbeit, basierend auf unseren Daten, nochmals kurz dargestellt.

Zusammenfassend weisen unsere Ergebnisse auf einen größeren Einfluss einer genetischen Prädisposition in der Genese des kindlichen LS hin, wohingegen die Assoziation mit weiteren Autoimmunerkrankungen bei peri- bzw. postmenopausalem Auftreten häufiger ist. Damit einher geht die Annahme, dass es sich bei diesen zwei Manifestationsgipfeln um unterschiedliche Verlaufsformen des Lichen sclerosus mit verschiedenen ätiologischen Einflüssen handelt. Der LS des Kindesalters verläuft prinzipiell milder, spricht charakteristischerweise besser auf eine geeignete Therapie an und heilt eher komplett aus als der LS des Erwachsenenalters. Unsere Daten sprechen dafür, dass eine Abheilung prinzipiell in jedem Alter, jedoch gehäuft im Rahmen der Pubertät, möglich ist und in einem solchen Fall durchschnittlich nach wenigen Jahren eintritt. Bei Krankheitspersistenz darüber hinaus ist dagegen eine Chronifizierung wahrscheinlich. Eine frühzeitige Diagnosestellung, einhergehend mit einer sofortigen Therapieeinleitung, scheint nicht nur das Therapieansprechen deutlich zu verbessern, sondern auch eine Abheilung zu begünstigen. Zudem ist eine rasche und suffiziente Therapie entscheidend zur Vermeidung einer malignen Transformation.

Diese Studie liefert einen wichtigen Beitrag für die Erforschung der chronisch entzündlichen Hauterkrankung Lichen sclerosus sowie mögliche neue Erkenntnisse über Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf und die Abheilung. Nichtsdestotrotz sind sich die Autorin dieser Arbeit sowie die weiteren Beteiligten der Limitierungen dieser auf Fragebögen basierenden Arbeit bewusst. Deshalb werden zur Bestätigung dieser vorläufigen Ergebnisse größer angelegte, prospektive, randomisierte Studien benötigt. Die Durchführung derartiger Forschungsprojekte wäre aus Sicht der Autorin von außerordentlicher Relevanz, da diese Hauterkrankung wahrscheinlich häufiger ist, als angenommen wird und eine verzögerte Diagnosestellung sowie unzureichende Therapie das physische und psychische Leid der betroffenen Patienten unnötig vermehrt.

6 Literaturverzeichnis

- Aguiar Junior, N. d. R., & Costa, I. M. C. (2011). The use of alternative or complementary medicine for children with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*, 86(1), 167-168.
- Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*, 14(2), 174-180. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.016
- Aslanian, F., Marques, M. T., Matos, H., Pontes, L., Porto, L. C., Azevedo, L., & Filgueira, A. (2006). HLA markers in familial Lichen sclerosus. *J Dtsch Dermatol Ges*, 4(10), 842-847. doi:10.1111/j.1610-0387.2006.06087.x
- Azurdia, R., Luzzi, G. A., Byren, I., Welsh, K., Wojnarowska, F., Marren, P., & Edwards, A. (1999). Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol*, 140(1), 79-83.
- Baldini, E., Odorisio, T., Tuccilli, C., Persechino, S., Sorrenti, S., Catania, A., Pironi, D., Carbotta, G., Giacomelli, L., Arcieri, S., Vergine, M., Monti, M., & Ulisse, S. (2018). Thyroid diseases and skin autoimmunity. *Rev Endocr Metab Disord*. doi:10.1007/s11154-018-9450-7
- Becker, K. (2011). Lichen sclerosus in boys. *Dtsch Arztebl Int*, 108(4), 53-58. doi:10.3238/arztebl.2011.053
- Berth-Jones, J., Graham-Brown, R., & Burns, D. A. (1989). Lichen sclerosus. *Arch Dis Child*, 64(8), 1204-1206.
- Birenbaum, D., & Young, R. (2007). High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J Reprod Med*, 52(1), 28-30.
- Bleeker, M., Visser, P., Overbeek, L., van Beurden, M., & Berkhof, J. (2016). Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 25(8), 1224-1230. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0019
- Boero, V., Brambilla, M., Sipio, E., Liverani, C., Di Martino, M., Agnoli, B., Libutti, G., Cribiu, Del Gobbo, A., Ragni, E., & Bolis, G. (2015). Vulvar lichen sclerosus: A new regenerative approach through fat grafting. *Gynecol Oncol*, 139(3), 471-475. doi:10.1016/j.ygyno.2015.10.014
- Bradford, J., & Fischer, G. (2010). Long-term management of vulval lichen sclerosus in adult women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 50(2), 148-152. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01142.x
- Bradford, J., & Fischer, G. (2013). Surgical division of labial adhesions in vulvar lichen sclerosus and lichen planus. *J Low Genit Tract Dis*, 17(1), 48-50. doi:10.1097/LGT.0b013e31824f1427
- Brauer, M., van Lunsen, R., Laan, E., & Burger, M. (2016). A Qualitative Study on Experiences After Vulvar Surgery in Women With Lichen Sclerosus and Sexual Pain. *J Sex Med*, 13(7), 1080-1090. doi:10.1016/j.jsxm.2016.04.072
- Bunker, C., Patel, N., & Shim, T. (2013). Urinary voiding symptomatology (micro-incontinence) in male genital lichen sclerosus. *Acta Derm Venereol*, 93(2), 246-248. doi:10.2340/00015555-1481
- Chakhtoura, Z., Vigoureux, S., Courtillot, C., Tejedor, I., & Touraine, P. (2014). Vulvar lichen sclerosus is very frequent in women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(4), 1103-1104. doi:10.1210/jc.2013-3480
- Clifton, M., Bayer Garner, I., Kohler, S., & Smoller, B. (1999). Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol*, 41(1), 43-46.

- Colbert, R., Chiang, M., Carlin, C., & Fleming, M. (2007). Progressive extragenital lichen sclerosis successfully treated with narrowband UV-B phototherapy. *Arch Dermatol*, 143(1), 19-20. doi:10.1001/archderm.143.1.19
- Cooper, S., Ali, I., Baldo, M., & Wojnarowska, F. (2008). The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: A case-control study. *Archives of Dermatology*, 144(11), 1432-1435. doi:10.1001/archderm.144.11.1432
- Cooper, S., Gao, X.-H., Powell, J., & Wojnarowska, F. (2004). Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch Dermatol*, 140(6), 702-706. doi:10.1001/archderm.140.6.702
- Corazza, M., Borghi, A., Minghetti, S., Toni, G., & Virgili, A. (2016). Clobetasol propionate vs. mometasone furoate in 1-year proactive maintenance therapy of vulvar lichen sclerosis: results from a comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(6), 956-961. doi:10.1111/jdv.13166
- Dalziel, K. (1995). Effect of lichen sclerosis on sexual function and parturition. *J Reprod Med*, 40(5), 351-354.
- Dendrinou, M., & Quint, E. (2013). Lichen sclerosis in children and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 25(5), 370-374. doi:10.1097/GCO.0b013e328363a53c
- Depasquale, I., Park, A. J., & Bracka, A. (2000). The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int*, 86(4), 459-465.
- Dinh, H., Purcell, S. M., Chung, C., & Zaenglein, A. L. (2016). Pediatric Lichen Sclerosis: A Review of the Literature and Management Recommendations. *J Clin Aesthet Dermatol*, 9(9), 49-54. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27878062>
- Edmonds, E., Hunt, S., Hawkins, D., Dinneen, M., Francis, N., & Bunker, C. (2012). Clinical parameters in male genital lichen sclerosis: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26(6), 730-737. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04155.x
- Edmonds, E., Oyama, N., Chan, I., Francis, N., McGrath, J., & Bunker, C. (2011). Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in male genital lichen sclerosis. *Br J Dermatol*, 165(1), 218-219. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10326.x
- Eisendle, K., Grabner, T., Kutzner, H., & Zelger, B. (2008). Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosis. *Arch Dermatol*, 144(5), 591-598. doi:10.1001/archderm.144.5.591
- Ellis, E., & Fischer, G. (2015). Prepubertal-Onset Vulvar Lichen Sclerosis: The Importance of Maintenance Therapy in Long-Term Outcomes. *Pediatr Dermatol*, 32(4), 461-467. doi:10.1111/pde.12597
- Finlay, A., & Khan, G. K. (1994). Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, 19(3), 210-216.
- Fischer, G., & Bradford, J. (2007). Topical immunosuppressants, genital lichen sclerosis and the risk of squamous cell carcinoma: a case report. *J Reprod Med*, 52(4), 329-331.
- Fistarol, S., & Itin, P. (2013). Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*, 14(1), 27-47. doi:10.1007/s40257-012-0006-4
- Flynn, A., King, M., Rieff, M., Krapf, J., & Goldstein, A. (2015). Patient Satisfaction of Surgical Treatment of Clitoral Phimosis and Labial Adhesions Caused by Lichen Sclerosis. *Sex Med*, 3(4), 251-255. doi:10.1002/sm2.90
- Focseneanu, M., Gupta, M., Squires, K., Bayliss, S., Berk, D., & Merritt, D. (2013). The course of lichen sclerosis diagnosed prior to puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 26(3), 153-155. doi:10.1016/j.jpag.2012.12.002

- Friedrich, E. J., & Kalra, P. (1984). Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med*, *310*(8), 488-491. doi:10.1056/nejm198402233100803
- Fujiwara, H., Fujiwara, K., Hashimoto, K., & et al. (1997). Detection of borrelia burgdorferi dna (b garinii or b afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of german and japanese but not of us patients. *Archives of Dermatology*, *133*(1), 41-44. doi:10.1001/archderm.1997.03890370047008
- Gambichler, T., Terras, S., Kreuter, A., & Skrygan, M. (2014). Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosus: further support for epigenetic mechanisms. *Br J Dermatol*, *170*(3), 687-693. doi:10.1111/bjd.12702
- Ganesan, L., Parmar, H., Das, J. K., & Gangopadhyay, A. (2015). Extragenital Lichen Sclerosus et Atrophicus. *Indian J Dermatol*, *60*(4), 420. doi:10.4103/0019-5154.160516
- Gao, X.-H., Barnardo, M., Winsey, S., Ahmad, T., Cook, J., Agudelo, J., Zhai, N., Powell, J., Fuggle, S., & Wojnarowska, F. (2005). The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus. *J Invest Dermatol*, *125*(5), 895-899. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23905.x
- Garzon, M., & Paller, A. (1999). Ultrapotent topical corticosteroid treatment of childhood genital lichen sclerosus. *Arch Dermatol*, *135*(5), 525-528.
- Goldstein, A., & Burrows, L. (2007). Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol*, *196*(2), 126.e121-124. doi:10.1016/j.ajog.2006.08.023
- Goldstein, A., King, M., Runels, C., Gloth, M., & Pfau, R. (2017). Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*, *76*(1), 158-160. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.037
- Goldstein, A., Marinoff, S., Christopher, K., & Srodon, M. (2005). Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med*, *50*(7), 477-480.
- Guarneri, F., Giuffrida, R., Di Bari, F., Cannavo, S. P., & Benvenga, S. (2017). Thyroid Autoimmunity and Lichen. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *8*, 146. doi:10.3389/fendo.2017.00146
- Günthert, A., Faber, M., Knappe, G., Hellriegel, S., & Emons, G. (2008). Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *137*(1), 56-60. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.10.005
- Haefner, H., Aldrich, N., Dalton, V., Gagne, H., Marcus, S., Patel, D., & Berger, M. (2014). The impact of vulvar lichen sclerosus on sexual dysfunction. *J Womens Health (Larchmt)*, *23*(9), 765-770. doi:10.1089/jwh.2014.4805
- Hamada, T., Wessagowit, V., South, A., Ashton, G., Chan, I., Oyama, N., Siri wattana, A., Jewhasuchin, P., Charuwichitratana, S., Thappa, D., Jeevankumar, B., Lenane, P., Krafchik, B., Kulthanan, K., Shimizu, H., Kaya, T., Erdal, M., Paradisi, M., Paller, A., Seishima, M., Hashimoto, T., & McGrath, J. (2003). Extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) mutations in lipid proteinosis and genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol*, *120*(3), 345-350. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12073.x

- Hammer, G., du Prel, J.-B., & Blettner, M. (2009). Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, *106*(41), 664-668. doi:10.3238/arztebl.2009.0664
- Harrington, C. D., I. R. . (1981). An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol*, *104*(5), 563-566.
- Hengge, U., Krause, W., Hofmann, H., Stadler, R., Gross, G., Meurer, M., Brinkmeier, T., Frosch, P., Moll, I., Fritsch, P., Muller, K., Meykadeh, N., Marini, A., Ruzicka, T., & Gollnick, H. (2006). Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. *Br J Dermatol*, *155*(5), 1021-1028. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07446.x
- Hofer, M., Meeks, J., Mehdiratta, N., Granieri, M., Cashy, J., & Gonzalez, C. (2014). Lichen sclerosus in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking. *World J Urol*, *32*(1), 105-108. doi:10.1007/s00345-013-1090-7
- Howard, A., Dean, D., Cooper, S., Kirtshig, G., & Wojnarowska, F. (2004). Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas J Dermatol*, *45*(1), 12-15.
- Jacobs, L., Gilliam, A., Khavari, N., & Bass, D. (2014). Association between lichen sclerosus and celiac disease: a report of three pediatric cases. *Pediatr Dermatol*, *31*(6), e128-131. doi:10.1111/pde.12402
- Junker, A., Krumbholz, M., Eisele, S., Mohan, H., Augstein, F., Bittner, R., Lassmann, H., Wekerle, H., Hohlfeld, R., & Meinl, E. (2009). MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. *Brain*, *132*(Pt 12), 3342-3352. doi:10.1093/brain/awp300
- Kai, A., & Lewis, F. (2016). Long-term use of an ultrapotent topical steroid for the treatment of vulval lichen sclerosus is safe. *J Obstet Gynaecol*, *36*(2), 276-277. doi:10.3109/01443615.2015.1049252
- Kantere, D., Alvergren, G., Gillstedt, M., Pujol-Calderon, F., & Tunback, P. (2017). Clinical Features, Complications and Autoimmunity in Male Lichen Sclerosus. *Acta Derm Venereol*, *97*(3), 365-369. doi:10.2340/00015555-2537
- Kantere, D., Lowhagen, G.-B., Alvergren, G., Maneskold, A., Gillstedt, M., & Tunback, P. (2014). The clinical spectrum of lichen sclerosus in male patients - a retrospective study. *Acta Derm Venereol*, *94*(5), 542-546. doi:10.2340/00015555-1797
- Kirtschig, G. (2016). Lichen Sclerosus-Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int*, *113*(19), 337-343. doi:10.3238/arztebl.2016.0337
- Kirtschig, G. (2018). [Lichen sclerosus : Symptoms, diagnosis, therapeutic procedures]. *Hautarzt*, *69*(2), 127-133. doi:10.1007/s00105-017-4121-2
- Kirtschig, G., Becker, K., Gunthert, A., Jasaitiene, D., Cooper, S., Chi, C.-C., Kreuter, A., Rall, K. K., Aberer, W., Riechardt, S., Casabona, F., Powell, J., Brackenbury, F., Erdmann, R., Lazzeri, M., Barbagli, G., & Wojnarowska, F. (2015). Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, *29*(10), e1-43. doi:10.1111/jdv.13136
- Kiss, A., Kiraly, L., Kutasy, B., & Merksz, M. (2005). High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol*, *22*(4), 305-308. doi:10.1111/j.1525-1470.2005.22404.x
- Kizer, W., Prarie, T., & Morey, A. (2003). Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med J*, *96*(1), 9-11. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12602705>

- Kravvas, G., Shim, T., Doiron, P., Freeman, A., Jameson, C., Minhas, S., Muneer, A., & Bunker, C. (2018). The diagnosis and management of male genital lichen sclerosus: a retrospective review of 301 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32(1), 91-95. doi:10.1111/jdv.14488
- Kreuter, A., Kryvosheyeva, Y., Terras, S., Moritz, R., Mollenhoff, K., Altmeyer, P., Scola, N., & Gambichler, T. (2013). Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol*, 93(2), 238-241. doi:10.2340/00015555-1512
- Kreuter, A., Tigges, C., Gaifullina, R., Kirschke, J., Altmeyer, P., & Gambichler, T. (2009). Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate treatment in patients with refractory generalized extragenital lichen sclerosus. *Arch Dermatol*, 145(11), 1303-1308. doi:10.1001/archdermatol.2009.235
- Kreuter, A., Wischnewski, J., Terras, S., Altmeyer, P., Stucker, M., & Gambichler, T. (2012). Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*, 67(6), 1157-1162. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.003
- Lagerstedt, M., Karvinen, K., Joki-Erkkila, M., Huotari-Orava, R., Snellman, E., & Laasanen, S.-L. (2013). Childhood lichen sclerosus--a challenge for clinicians. *Pediatr Dermatol*, 30(4), 444-450. doi:10.1111/pde.12109
- Lansdorp, N., van den Hondel, K., Korfage, I., van Gestel, M. J., & van der Meijden, W. (2013). Quality of life in Dutch women with lichen sclerosus. *Br J Dermatol*, 168(4), 787-793. doi:10.1111/bjd.12137
- Lee, A., Bradford, J., & Fischer, G. (2015). Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol*, 151(10), 1061-1067. doi:10.1001/jamadermatol.2015.0643
- Lee, A., Bradford, J., & Fischer, G. (2017). Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. *JEADV*. 2015; 29(10):e1-e43. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(1), e57-e58. doi:10.1111/jdv.13721
- Lee, A., & Fischer, G. (2018). Diagnosis and Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. doi:10.1007/s40257-018-0364-7
- Lee, A., Lim, A., & Fischer, G. (2016). Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus. *Australas J Dermatol*, 57(1), 39-43. doi:10.1111/ajd.12305
- Lewis, F., Tatnall, F., Velangi, S. S., Bunker, C., Kumar, A., Brackenbury, F., Mohd Mustapa, M. F., & Exton, L. S. (2018). British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol*, 178(4), 839-853. doi:10.1111/bjd.16241
- Li, J., Deng, C., & Peng, Q. (2018). Underestimation of genital lichen sclerosus incidence in boys with phimosis: results from a systematic review. *Pediatr Surg Int*, 34(11), 1245-1250. doi:10.1007/s00383-018-4357-7
- Lipscombe, T., Wayte, J., Wojnarowska, F., Marren, P., & Luzzi, G. (1997). A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosus in males. *Australas J Dermatol*, 38(3), 132-136.
- Liu, L., Callahan, M., Huang, D., & Ransohoff, R. (2005). Chemokine receptor CXCR3: an unexpected enigma. *Curr Top Dev Biol*, 68, 149-181. doi:10.1016/s0070-2153(05)68006-4
- Maronn, M., & Esterly, N. (2005). Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosus in children. *Pediatrics*, 115(2), e230-232. doi:10.1542/peds.2004-1544

- Marren, P., Yell, J., Charnock, F. M., Bunce, M., Welsh, K., & Wojnarowska, F. (1995). The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol*, 132(2), 197-203.
- Meyrick Thomas, R. H., Ridley, C. M., McGibbon, D., & Black, M. (1988). Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity--a study of 350 women. *Br J Dermatol*, 118(1), 41-46.
- Nair, P. A. (2017). Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus. *J Midlife Health*, 8(2), 55-62. doi:10.4103/jmh.JMH_13_17
- Nasca, M. R., Lacarrubba, F., & Micali, G. (2018). Human papillomavirus infection and lichen sclerosus: coincidence or link? *Int J Dermatol*, 57(5), 617-618. doi:10.1111/ijd.13933
- Neill, S., Lewis, F., Tatnall, F., & Cox, N. H. (2010). British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol*, 163(4), 672-682. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09997.x
- Nerantzoulis, I., Grigoriadis, T., & Michala, L. (2017). Genital lichen sclerosus in childhood and adolescence-a retrospective case series of 15 patients: early diagnosis is crucial to avoid long-term sequelae. *Eur J Pediatr*, 176(10), 1429-1432. doi:10.1007/s00431-017-3004-y
- Niamh, L., Naveen, S., & Hazel, B. (2009). Diagnosis of vulval inflammatory dermatoses: a pathological study with clinical correlation. *Int J Gynecol Pathol*, 28(6), 554-558. doi:10.1097/PGP.0b013e3181a9fb0d
- Oyama, N., Chan, I., Neill, S., Hamada, T., South, A., Wessagowit, V., Wojnarowska, F., D'Cruz, D., Hughes, G., Black, M., & McGrath, J. (2003). Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet*, 362(9378), 118-123. doi:10.1016/s0140-6736(03)13863-9
- Patrizi, A., Gurioli, C., Medri, M., & Neri, I. (2010). Childhood lichen sclerosus: a long-term follow-up. *Pediatr Dermatol*, 27(1), 101-103. doi:10.1111/j.1525-1470.2009.01050.x
- Perez-Lopez, F., & Vieira-Baptista, P. (2017). Lichen sclerosus in women: a review. *Climacteric*, 20(4), 339-347. doi:10.1080/13697137.2017.1343295
- Powell, J., & Wojnarowska, F. (1999). Lichen sclerosus. *Lancet*, 353(9166), 1777-1783.
- Powell, J., & Wojnarowska, F. (2001). Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol*, 44(5), 803-806. doi:10.1067/mjd.2001.113474
- Powell, J., & Wojnarowska, F. (2002). Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med*, 47(9), 706-709.
- Powell, J., Wojnarowska, F., Winsey, S., Marren, P., & Welsh, K. (2000). Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol*, 142(3), 481-484.
- Regauer, S., Liegl, B., & Reich, O. (2005). Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology*, 47(4), 340-347. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02209.x
- Renaud-Vilmer, C. C.-B., Bénédicte Porcher, Raphaël, & Dubertret, L. (2004). Vulvar lichen sclerosus: Effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Archives of Dermatology*, 140(6), 709-712. doi:10.1001/archderm.140.6.709
- Roh, D., Jin, H., You, H.-S., Shim, W.-H., Kim, G.-W., Kim, H.-S., Ko, H.-C., Kim, M.-B., & Kim, B.-S. (2018). Balanopreputial Adhesion and Paraphimosis due to Lichen Sclerosus. *Ann Dermatol*, 30(3), 384-386. doi:10.5021/ad.2018.30.3.384

- Schaefer, I., Rustenbach, S. J., Zimmer, L., & Augustin, M. (2008). Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology*, 217(2), 169-172. doi:10.1159/000136656
- Schulten, E. A., Starink, T., & van der Waal, I. (1993). Lichen sclerosus et atrophicus involving the oral mucosa: report of two cases. *J Oral Pathol Med*, 22(8), 374-377. doi:10.1111/j.1600-0714.1993.tb01092.x
- Sherman, V., McPherson, T., Baldo, M., Salim, A., Gao, X.-H., & Wojnarowska, F. (2010). The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24(9), 1031-1034. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03572.x
- Simpkin, S., & Oakley, A. (2007). Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: A possible association with psoriasis. *Australas J Dermatol*, 48(1), 28-31. doi:10.1111/j.1440-0960.2007.00322.x
- Simpson, E., Basco, M., & Hanifin, J. (2003). A cross-sectional survey of complementary and alternative medicine use in patients with atopic dermatitis. *Am J Contact Dermat*, 14(3), 144-147.
- Singh, L., Sengar, M., Goyal, S., Mansi, M., Khurana, N., & Mohta, A. (2018). Childhood Phimosis Secondary to Lichen Sclerosus: Is There a Spatial Pattern of Histopathological Changes? *Am J Dermatopathol*, 40(11), 824-828. doi:10.1097/dad.0000000000001248
- Sinha, P., Sorinola, O., & Luesley, D. (1999). Lichen sclerosus of the vulva. Long-term steroid maintenance therapy. *J Reprod Med*, 44(7), 621-624.
- Smith, S., & Fischer, G. (2009). Childhood onset vulvar lichen sclerosus does not resolve at puberty: a prospective case series. *Pediatr Dermatol*, 26(6), 725-729. doi:10.1111/j.1525-1470.2009.01022.x
- Stanczyk, J., Pedrioli, D. M. L., Brentano, F., Sanchez-Pernaute, O., Kolling, C., Gay, R. E., Detmar, M., Gay, S., & Kyburz, D. (2008). Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 58(4), 1001-1009. doi:10.1002/art.23386
- Terlou, A., Santegoets, L. A. M., van der Meijden, W. I., Heijmans-Antonissen, C., Swagemakers, S. M. A., van der Spek, P. J., Ewing, P. C., van Beurden, M., Helmerhorst, T. J. M., & Blok, L. J. (2012). An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol*, 132(3 Pt 1), 658-666. doi:10.1038/jid.2011.369
- Todd, P., Halpern, S., Kirby, J., & Pembroke, A. (1994). Lichen sclerosus and the Kobner phenomenon. *Clin Exp Dermatol*, 19(3), 262-263.
- Tong, L., Sun, G., & Teng, J. (2015). Pediatric Lichen Sclerosus: A Review of the Epidemiology and Treatment Options. *Pediatr Dermatol*, 32(5), 593-599. doi:10.1111/pde.12615
- Van de Nieuwenhof, H., Bulten, J., Hollema, H., Dommerholt, R., Massuger, L., van der Zee, A., de Hullu, J., & van Kempen, L. (2011). Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*, 24(2), 297-305. doi:10.1038/modpathol.2010.192
- Van de Nieuwenhof, H., Meeuwis, K., Nieboer, T., Vergeer, M., Massuger, L., & De Hullu, J. (2010). The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual functioning. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 31(4), 279-284. doi:10.3109/0167482x.2010.507890
- Vanderpump, M., Tunbridge, W. M., French, J. M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., Grimley Evans, J., Hasan, D. M., Rodgers, H., Tunbridge, F., & et al. (1995).

- The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43(1), 55-68.
- Vieira-Baptista, P., Lima-Silva, J., Cavaco-Gomes, J., Beires, J., & Martinez-de-Oliveira, J. (2015). What differentiates symptomatic from asymptomatic women with lichen sclerosus? *Gynecol Obstet Invest*, 79(4), 263-268. doi:10.1159/000367788
- Virgili, A., Borghi, A., Cazzaniga, S., Di Landro, A., Naldi, L., Minghetti, S., Verrone, A., Stroppiana, E., Caproni, M., Nasca, M. R., D'Antuono, A., Papini, M., Di Lernia, V., & Corazza, M. (2017). New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosus: Data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(4), 699-704. doi:10.1111/jdv.13867
- Vyas, A. (2017). Genital Lichen Sclerosus and its Mimics. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 44(3), 389-406. doi:10.1016/j.ogc.2017.05.004
- Wallace, H. C. J. (1971). Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc*, 57(1), 9-30.
- Wood, P., & Bevan, T. (1999). Lesson of the week child sexual abuse enquiries and unrecognised vulval lichen sclerosus et atrophicus. *Bmj*, 319(7214), 899-900.
- Zendell, K., & Edwards, L. (2013). Lichen sclerosus with vaginal involvement: Report of 2 cases and review of the literature. *JAMA Dermatology*, 149(10), 1199-1202. doi:10.1001/jamadermatol.2013.4885

7 Anhang

7.1 Patientenfragebogen

Fragebogen zu Lichen sclerosus et atrophicus

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit nehmen, den folgenden Fragebogen auszufüllen. Sie leisten damit einen großen Beitrag zur Forschung auf dem Gebiet meines Doktorarbeits-Themas „Lichen sclerosus et atrophicus“ (LSA). LSA ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die vor allem im Bereich der Genitalien vorkommt und aufgrund ihrer Seltenheit und unspezifischer Symptome vom Arzt oftmals nicht sofort erkannt wird. Nichtsdestotrotz hängt das Fortschreiten und der Verlauf der Erkrankung maßgeblich vom Zeitpunkt bzw. von der Art der Therapie ab. Um mit Hilfe neuer Erkenntnisse über LSA eine frühzeitige Diagnosestellung und bessere Therapieansätze zu erreichen, ist Ihre Mithilfe für diese wissenschaftliche Arbeit äußerst wertvoll.

Das Ausfüllen des Fragebogens wird 5-10 Minuten dauern.

Ihre Daten werden anonymisiert erfasst. Eine spätere Zuordnung ist nicht möglich.

Bei Fragen können Sie mich unter folgender E-Mail-Adresse bzw. Telefonnummer erreichen:

email:

Telefon:

Vielen Dank für Ihre Hilfe!

Mit freundlichen Grüßen,

Lisa Stähler

Bitte senden Sie den Fragebogen mittels des beigelegten Rückumschlags zurück an:

PD Dr. Christina Schnopp,

Privatambulanz,

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

Biedersteinerstr. 29

80802 München



1. Geben Sie bitte Ihr Alter zum jetzigen Zeitpunkt und Ihr Geschlecht an.

Alter:

_____ Jahre

Geschlecht:

- weiblich
- männlich

2. In welchem Alter hat sich die Erkrankung bei Ihnen erstmals bemerkbar gemacht?

Mit _____ Jahren

3. Wie wurden Sie erstmals auf die Erkrankung aufmerksam? Kreuzen Sie bitte Zutreffendes an.

- aufgrund von Missempfindungen/Schmerzen/Brennen in Ruhe
- aufgrund von Missempfindungen/Schmerzen/Brennen bei körperlicher Aktivität (z.B. Radfahren)
- aufgrund von Missempfindungen/Schmerzen/Brennen beim Wasserlassen
- aufgrund von Missempfindungen/Schmerzen/Brennen beim Stuhlgang
- aufgrund von Missempfindungen/Schmerzen/Brennen beim Geschlechtsverkehr
- aufgrund von Juckreiz
- aufgrund der Verletzlichkeit der Haut/Risse
- aufgrund von Weißfärbung
- aufgrund von Rötungen
- aufgrund von Einblutungen („blauen Flecken“)
- sonstiges:

4. Wie lange hat es gedauert, bis die Diagnose gestellt wurde?

- < 3 Monate
- < 6 Monate
- 6 -12 Monate
- 1 - 2 Jahre
- 5 - 10 Jahre
- sonstige: _____

5. Von wem wurde die Diagnose gestellt?

- Hautarzt/-ärztin
- Frauenarzt/-ärztin
- Hausarzt/-ärztin
- Kinderarzt/-ärztin
- sonstige: _____

6. Wie viele verschiedene Ärzte haben Sie bis zur Diagnosestellung aufgesucht?

- 1
- >1
- >3

7. Wie wurde die Diagnose gestellt? Mittels...

- einer klinischen Untersuchung („anschauen“)
- einer Hautbiopsie
- einer klinischen Untersuchung und einer Hautbiopsie

8. Wurden andere Diagnosen gestellt bis zur Diagnose „Lichen sclerosus et atrophicus“?

- nein
- ja: welche? _____

9. Sind / waren neben den Genitalien auch andere Körperteile betroffen?

- nein
- ja

10. Wenn „ja“, um welche Körperteile handelt/e es sich? Kreuzen Sie bitte betreffende an (auch mehrere Nennungen sind möglich).

- Rücken
- Brust
- Bauch
- Arme/Beine
- Mundhöhle
- sonstige: _____

11. Beschreiben Sie bitte die Intensität des Brennens bzw. der Schmerzen (im Allgemeinen):

- äußerst ausgeprägt
- sehr ausgeprägt
- einigermaßen ausgeprägt
- nicht besonders ausgeprägt
- gar nicht ausgeprägt

12. Beschreiben Sie bitte die Intensität des Juckreizes:

- äußerst ausgeprägt
- sehr ausgeprägt
- einigermaßen ausgeprägt
- nicht besonders ausgeprägt
- gar nicht ausgeprägt

13. Bei welcher der folgenden Tätigkeiten / Zustände haben Sie Schmerzen verspürt? Kreuzen Sie bitte betreffende an.

- in Ruhe
- bei mechanischer Belastung (z.B. Fahrradfahren)
- beim Wasserlassen
- bei Geschlechtsverkehr
- bei Stuhlgang
- andere: _____
- _____
- trifft für mich nicht zu

14. Wie sehr haben Sie sich in der aktiven Phase Ihrer Erkrankung wegen Ihrer Haut geschämt oder verunsichert gefühlt?

- sehr stark
- stark
- etwas
- gar nicht
- Frage betrifft mich nicht

15. Wie sehr hat Ihr Hautzustand Sie in der aktiven Phase der Erkrankung im Alltag (z.B. beim Einkaufen oder bei Haus- und Gartenarbeit) gestört?

- sehr stark
- stark
- etwas
- gar nicht
- Frage betrifft mich nicht

16. Wie stark hat Ihre Haut in der aktiven Phase der Erkrankung die Auswahl Ihrer Kleidung beeinflusst?

- sehr stark
- stark
- etwas
- gar nicht
- Frage betrifft mich nicht

17. Wie stark hat Ihre Haut in der aktiven Phase der Erkrankung Ihre sozialen Kontakte oder Freizeitaktivitäten beeinflusst?

- sehr stark
- stark
- etwas
- gar nicht
- Frage betrifft mich nicht

18. Wie sehr hat Ihre Haut Ihnen in der aktiven Phase der Erkrankung die Ausübung von Sport erschwert?

- sehr stark
- stark
- etwas
- gar nicht
- Frage betrifft mich nicht

19. Wie sehr hat Ihre Haut Sie in der aktiven Phase Ihrer Erkrankung beim Arbeiten / Studium / Schule gestört?

- sehr stark
- stark
- etwas
- gar nicht
- Frage betrifft mich nicht

20. Waren Sie wegen der Erkrankung im Krankenhaus stationär (über Nacht)?

- nein
- ja: wie oft? _____ Mal(e)

21. Waren / Sind Sie durch die Erkrankung arbeitsunfähig / konnten nicht zur Schule / Studium / Weiterbildung?

- nein
- ja

22. Wenn „ja“, auf wie viele Tage belaufen sich die krankheitsbedingten Ausfälle in etwa?

_____ Tage

23. Welche Methoden wurden / werden zur Therapie angewandt? Kreuzen Sie bitte zutreffende an.

- Pflegecremes
- Cortisoncreme: welche?

-
- Tacrolimus (Protopic®)
 - Pimecrolimus (Elidel®)
 - innerliche Therapie mit Tabletten: welche?

-
- subkutane Injektionen („Bauchspritze“): mit was?
-

- Infusionen: mit was?

- Lichttherapie

- sonstige: _____

24. Haben Sie die Therapie so angewandt, bzw. wenden Sie die Therapie so an, wie es Ihnen empfohlen wurde?

- nein: warum nicht? _____

- ja

- Frage betrifft mich nicht

25. Hatten Sie Ängste oder Bedenken, die verordnete Cortisoncreme anzuwenden?

- nein

- ja: welche? _____

- Frage betrifft mich nicht

26. War die angewandte Therapie hilfreich?

Die Beschwerden waren / sind mit Hilfe der Therapie...

- vollständig gelindert (worden)

- größtenteils gelindert (worden)

- etwas gelindert (worden)

- gar nicht gelindert (worden)

- Frage betrifft mich nicht

27. Wird / Wurde eine Therapie mit alternativen Methoden versucht?

- nein

- ja

28. Wenn „ja“, welche (z.B. Homöopathie, Heilpraktiken,...)?

und wie kostspielig waren diese in etwa? _____

29. War die alternative Therapie hilfreich?

Die Beschwerden waren / sind mit Hilfe der alternativen Therapie...

- vollständig gelindert (worden)
- größtenteils gelindert (worden)
- etwas gelindert (worden)
- gar nicht gelindert (worden)
- Frage betrifft mich nicht

30. Wie lange bestand / besteht die Erkrankung?

- Monate
- Monate - Jahre
- besteht noch weiter
- sonstiges: _____

31. Wenn die Krankheit nicht mehr besteht, in welchem Alter ist sie abgeheilt?

Mit _____ Jahren

32. Mit wie vielen Jahren bekamen Sie Ihre 1. Periode?

- mit _____ Jahren
- weiß ich nicht mehr
- Frage betrifft mich nicht

33. Wie zufrieden waren / sind Sie mit der Aufklärung über Ihre Erkrankung durch den Arzt?

- äußerst zufrieden
- sehr zufrieden
- einigermaßen zufrieden
- nicht besonders zufrieden
- gar nicht zufrieden

34. Von wo, bzw. von wem bezogen / beziehen Sie den Großteil Ihres Wissens über die Erkrankung? Kreuzen Sie bitte Zutreffendes an.

- Arzt
- Austausch mit anderen Betroffenen
- Internet
- Zeitschriften
- Apotheke
- sonstiges: _____

35. Leiden Sie unter weiteren Autoimmunerkrankungen?

- Autoimmun-Thyreoiditis
- Vitiligo
- sonstige: _____

36. Wurden im betroffenen Hautgebiet im Verlauf bösartige Veränderungen festgestellt?

- nein
- ja: welche? _____

37. Waren / Sind noch weitere Familienmitglieder von dieser Erkrankung betroffen?

- nein
- ja: welche? _____

38. Können Sie sich an ähnliche Symptome in der Kindheit erinnern?

- nein
- ja
- Ich kann mich nicht erinnern
- Frage betrifft mich nicht

39. Wenn „ja“, beschreiben Sie bitte den Verlauf der damaligen Erkrankung.

- Die Erkrankung ist damals vollständig abgeheilt.
- Die Erkrankung ist damals unvollständig abgeheilt und besteht bis jetzt.
- Die Erkrankung ist zeitweise vollständig abgeheilt, aber wiedergekommen:
Alter bei Abheilung: Mit _____ Jahren
Alter bei Wiederauftreten: Mit _____ Jahren

7.2 Klinische Bilder

7.2.1 Genitaler Lichen sclerosus mit charakteristischer Achter-Figur perineal



7.2.2 Unbehandelter genitaler Lichen sclerosus mit teilweiseem Verlust der kleinen und großen Labien



7.2.3 Extragenitaler Lichen sclerosus am linken Augeninnenwinkel



7.3 Veröffentlichung von Teilen der Doktorarbeit

1. Posterpräsentation auf dem Kongress der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Berlin im Mai 2019

Titel: "Lichen sclerosus – Differences between childhood and adult disease"

Stahler L, Weins AB, Biedermann T, Schnopp C

Klinikum Rechts der Isar, Department of Dermatology and Allergy Biederstein,
School of Medicine, Technical University Munich (TUM), Germany

2. Wissenschaftlicher Originalartikel (submitted):

Titel: "Lichen sclerosus – new insights into the clinical course: A cross-sectional study of 118 patients"

Stahler, Lisa: Department of Dermatology and Allergy

Weins, Andreas: University Hospital Augsburg, Dermatology and Allergy

Schnopp, Christina: Department of Dermatology and Allergy

7.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Altersverteilung innerhalb der Kohorte.....	27
Tabelle 2:	Positive Familienanamnese.....	30
Tabelle 3a-b:	Autoimmunerkrankungen in der Eigenanamnese.....	31
Tabelle 4a-b:	Erste klinische Zeichen und Symptome des LS.....	33
Tabelle 5:	Andere „schmerzhafte Zustände oder Tätigkeiten“.....	34
Tabelle 6:	Häufige Vordiagnosen des LS in unserer Kohorte.....	42
Tabelle 7:	Weitere Therapien.....	43
Tabelle 8:	Ängste oder Bedenken bei der Verwendung von TCS.....	45
Tabelle 9a-d	Wirkstoffe und Verfahren der klassischen Therapie.....	48
Tabelle 10:	Abheilung bzw. Symptombefreiheit nach erfolgter Zirkumzision...	51
Tabelle 11:	Abheilung bzw. Krankheitspersistenz des LS.....	55
Tabelle 12:	Erkrankungsdauer des LS.....	56
Tabelle 13:	Symptome in Kindheit.....	61

7.5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1a:	Altersstruktur innerhalb der Kohorte.....	28
Abbildung 1b:	Erkrankungsalter innerhalb der weiblichen Kohorte.....	29
Abbildung 2:	Ausprägung des Brennens bzw. der Schmerzen.....	36
Abbildung 3:	Ausprägung des Juckreizes.....	36
Abbildung 4a:	Einflussfaktoren des LS auf das Schamgefühl	37
Abbildung 4b:	Einflussfaktoren des LS auf die Kleiderwahl.....	37
Abbildung 5a-d	Dauer bis zur Diagnosestellung	40
Abbildung 6:	Klassische Therapien	43
Abbildung 7:	Therapieadhärenz und „Ängste und Bedenken“ vor TCS.....	46
Abbildung 8a-c:	Therapieerfolg aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht	47
Abbildung 9a-e:	Therapieerfolg der einzelnen/kombinierten Wirkstoffe.....	49-50
Abbildung 10:	Therapieerfolg und Latenz bis zur Diagnosestellung.....	51
Abbildung 11a-b:	Klassische Therapie und alternative Methoden im Vergleich....	52
Abbildung 12:	Zufriedenheit mit der ärztlichen Patientenedukation.....	53
Abbildung 13:	Abheilungsrate bei den Kindern bzw. den Erwachsenen.....	54
Abbildung 14:	Erkrankungsalter in Relation zum Alter bei Abheilung.....	57
Abbildung 15a:	Erkrankungsdauer der Patienten mit abgeheiltem LS.....	58
Abbildung 15b:	Erkrankungsdauer der Patienten mit persistierendem LS.....	58
Abbildung 15c:	Patienten mit abgeheiltem / persistierendem LS im Vergleich...	59

7.6 Gender-Statement

Um einen besseren Lesefluss zu ermöglichen, wurde in vorliegender wissenschaftlicher Arbeit auf eine gendergerechte Sprache verzichtet. Dies bedeutet jedoch nicht, dass sich nicht alle Geschlechter – männlich, weiblich und divers – angesprochen fühlen sollen. Hiermit wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bei Formulierungen wie beispielsweise „Patient“ oder „Arzt“ gedanklich alle Geschlechter inkludiert wurden. Es wird darum gebeten, dies beim Lesen dieser Doktorarbeit zu berücksichtigen.

8 Curriculum Vitae

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Dissertation begleitet, unterstützt und motiviert haben. Ich hätte mir keine bessere Betreuung und kein schöneres Projekt wünschen können:

Frau PD Dr. med. Christina Schnopp für die Überlassung des spannenden Themas, Ihre ständige Verfügbarkeit für Besprechungen und Fragen sowie die durchgehend exzellente Betreuung dieses Projektes,

Herrn Prof. Dr. med. Tilo Biedermann für die Möglichkeit der Promotion in Ihrer Klinik und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und der nötigen Apparaturen,

Herrn Dr. med. Andreas Weins für die vielfältigen Ideen der Umsetzung vorliegender Arbeit und die tatkräftige Unterstützung in allen Belangen,

allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern bzw. ihren Eltern für das zahlreiche und gewissenhafte Ausfüllen der Fragebögen, ohne deren außerordentliche Hilfsbereitschaft wir keinen derart großen Rücklauf der Fragebögen hätten erzielen können. Ich bin ihnen für ihr großartiges Mitwirken an dieser Studie zur weiteren Erforschung des Lichen sclerosus äußerst dankbar.

Meiner Familie und meinem Partner, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung vorliegender Promotionsarbeit stets motiviert und unterstützt haben. Ich weiß ihre unermüdliche Geduld und ihr entgegengebrachtes Interesse sehr zu schätzen und bin ihnen dafür unendlich dankbar.