

Richtlijn

Anogenitale Lichen Sclerosus

5

10

15

20

25

Colofon
Richtlijn Anogenitale lichen sclerosus, 27 maart 2012

30 © maart 2012, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Postbus 8552, 3503 RN Utrecht
Telefoon: 030-2823180
E-mail: secretariaat@nvdv.nl

35 *Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.*

40 *Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde multidisciplinaire werkgroep voorgezeten door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.*

45 *De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.*

50

WERKGROEP LICHEN SCLEROSUS EN LICHEN PLANUS

Dr. W.I. van der Meijden	Voorzitter, namens Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Prof. dr. M.P.M. Burger	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
Dr. W.A. ter Harmsel	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
Drs. R. J. Borgonjen	Ondersteuner/secretaris namens Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. L. Santegoets	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
Dr. J. J. E. van Everdingen	Directeur Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Dr. G. Kirtschig	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs C.L.M. van Hees	Nederlandse Vereniging voor VulvaPathologie (NVvVP) Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. M. van Gestel	Stichting Lichen Sclerosus (SLS)
Prof. dr. S. Horenblas	Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
Dr. G.R. Dohle	Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
Drs. C. Maltha	Vereniging Lichen Planus (VLP)
Dr. H. Doornewaard	Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Drs. M.J. Ramakers	Nederlandse Vereniging voor Seksuologie (NVVS)
Dr. A. Bosschaart	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
Dr. E.H. van der Meij	Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA)
Drs. M.C.M. Loogman	Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Mw. C.W.L. van den Bos (MSPT)	Nederlandse Vereniging voor Fysiotherapie bij Bekkenproblematiek en Pre- en Postpartum Gezondheidszorg (NVFB)
Dr. M.A. Stokman	Nederlandse Vereniging voor Mondhygiënist (NVM)
Dr. T. Rustemeyer	Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA)
Dr. R. Quispel	Nederlandse Vereniging voor Maag, Darm en Leverartsen (NVMDL)
Mw. Y. Pluijms (MANP)	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN) Dermatologie
Drs. C.M.J.M. Bik	Ondersteuner/secretaris namens Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

AFKORTINGENLIJST

	BI	= BetrouwbaarheidsInterval
	AGREE	= Appraisal of Guidelines Research & Evaluation
	CT	= Computer Tomografie
10	DBC	= diagnosebehandelingcombinatie
	HPV	= humaan papilloma virus
	HR	= hazard ratio
	MRI	= Magnetic Resonance Imaging
	NSAID	= Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs
15	NVDV	= Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
	NVVS	= Nederlandse vereniging voor Seksuologie
	NVFB	= Nederlandse Vereniging van Fysiotherapeuten bij Bekkenproblematiek en Pre- en Postpartum Gezondheidszorg
	NVOG	= Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
20	NVU	= Nederlandse Vereniging voor Urologie
	NVvVP	= Nederlandse Vereniging voor VulvaPathologie
	NVvP	= Nederlandse Vereniging voor Pathologie
	NVK	= Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
	NVMKA	= Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie
25	NVVA	= Nederlandse Vereniging voor Allergologie
	MDL	= Nederlands Genootschap van Maag-, darm- leverartsen
	NHG	= Nederlands Huisartsen Genootschap
	NVM	= Nederlandse Vereniging Mondhygiënisten
	V&VN	= Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland, afdeling Dermatologie
30	OR	= Odds Ratio
	PALGA	= Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
	PICO	= Patient Intervention Comparison Outcome
	RCT	= Randomized Controlled Trial
	TNM	= Tumor Node Metastasis
35	UV	= ultraviolet
	UVB	= ultraviolet-B
	VIN	= Vulvaire Intraepitheliale Neoplasië
	PIN	= Peniele Intraepitheliale Neoplasië
	WGBO	= Wet op de Geneeskundige BehandelingsOvereenkomst
40	LS	= Lichen sclerosus
	LP	= Lichen planus
	EQ	= Erythroplasië van Queyrat

HOOFDSTUKINDELING

	ALGEMENE INTRODUCTIE	5
	<i>Doelstelling</i>	5
5	<i>Doelgroep</i>	5
	<i>Samenstelling van de werkgroep</i>	5
	<i>Werkwijze van de werkgroep</i>	5
	<i>Wetenschappelijke bewijsvoering</i>	6
	<i>Totstandkoming van de aanbevelingen</i>	7
10	<i>Implementatie en evaluatie</i>	7
	<i>Juridische betekenis van richtlijnen</i>	7
	<i>Autorisatie</i>	7
	<i>Herziening</i>	8
	<i>Advies voor onderzoek</i>	8
15	INLEIDING LICHEN SCLEROSUS EN LICHEN PLANUS.....	9
	<i>Afbakening onderwerp en definitie</i>	9
	<i>Knelpunten</i>	9
	LICHEN SCLEROSUS.....	11
	I. EPIDEMIOLOGIE	11
20	II. KLINISCH BEELD.....	12
	III. ETIOLOGIE.....	13
	IV. DIAGNOSTIEK.....	15
	V. PROGNOSE.....	18
	VI. THERAPIE	21
25	<i>Locale therapie</i>	21
	<i>Systemische therapie</i>	35
	LICHEN SCLEROSUS BIJ KINDEREN.....	39
	IX. FOLLOW-UP EN ORGANISATIE VAN ZORG.....	44
	X. INFORMATIE en BEGELEIDING	47
30	XII. SAMENVATTING THERAPIEKEUZE	49
	BIJLAGEN.....	50
	<i>Evidence tabellen</i>	50

ALGEMENE INTRODUCTIE

Doelstelling

5 Deze richtlijnen over lichen sclerosus en lichen planus zijn documenten met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijnen berusten op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijnen geven aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met lichen sclerosus en lichen planus en schenken aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting.

10 *Doelgroep*

De richtlijnen zijn bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroepen, waartoe behoren: dermatologen, gynaecologen, pathologen, mond/kaak/aangezichtschirurgen, urologen, kinderartsen, allergologen, MDL-artsen, huisartsen, geregistreerde seksuologen, geregistreerde bekkenfysiotherapeuten, mondhygiënist, maatschappelijk werkenden, psychologen en verpleegkundigen. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar.

Samenstelling van de werkgroep

20 Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit dermatologen, gynaecologen, een patholoog, een mond/kaak/aangezichtsirurg, een uroloog, een geregistreerde seksuoloog, een kinderarts, een huisarts, een geregistreerde bekkenfysiotherapeute, een mondhygiënist, een allergoloog, een MDL-arts, een verpleegkundige en patiënten. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische werkplaats. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel werkgroep lid ontving 25 gunsten met het doel de richtlijn te beïnvloeden.

Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte gedurende 1,5 jaar (3 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. In de eerste vergadering werden knelpunten en wensen ten aanzien van de richtlijn geïnventariseerd. De 30 werkgroep formuleerde aan de hand hiervan de in de richtlijn vermelde uitgangsvragen. Deze werden op het bureau van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV) uitgewerkt tot een PICO zoekvraag. Via systematische zoekopdrachten en reference checking is bruikbare literatuur verzameld, met hulp van een informatiespecialist werkzaam bij de Orde van Medisch Specialist. Deze literatuur werd ingeladen in Reference Manager en ontdebeld. De ondersteuners 35 op het bureau van de NVDV hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens werden er teksten geschreven, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten, op basis van de evidencetabellen uit de literatuur, werden tijdens een tweedaagse vergadering besproken en van nuances en aanbevelingen voorzien. Na verdere discussie binnen de gehele richtlijnwerkgroep werd de tekst verder afgestemd. Bij dit proces is dankbaar gebruikgemaakt van reeds bestaande richtlijnen op 40 het gebied van lichen sclerosus en lichen planus, in het bijzonder de “Multiprofessional Guidelines for the Management of the Patiënt with Lichen Sclerosus” van de British Association of Dermatologists (Neill 2010). Deze richtlijntekst is voor een aantal richtlijngedeeltes de basistekst geweest. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE instrument. Hieruit kwam naar voren dat de zoekactie in de literatuur niet helder is weergegeven. Om deze reden had de zoekactie geen beperking op de publicatiedatum, 45 zodat de literatuur van richtlijn vergeleken kon worden met de gevonden literatuur uit de zoekactie en de literatuur aangedragen door de werkgroepleden en door ‘reference checking’ (zie ook ‘wetenschappelijke bewijsvoering’).

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in voorjaar 2012 aan alle betrokken 50 wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Men is in staat gesteld om via websites van de desbetreffende verenigingen commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek.

5

Relevante artikelen werden gezocht door systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, EMBASE. Er werd niet beperkt op publicatiedatum, tijdschrift, leeftijd of geslacht. De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) Engelstalige, Duitstalige, Franstalige of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper'. Vanwege het veelal ontbreken van randomized controlled trials werd er voor de meeste zoekacties niet beperkt op de fundamentele opzet van de studie.

10

Algemene exclusiecriteria waren:

- Dubbele publicaties
- Taal anders dan Nederlands, Engels, Duits en Frans

15

De zoekacties zijn met behulp van de PICO systematiek opgebouwd. Dit houdt in dat voor elke uitgangsvraag een zoekvraag is geformuleerd waarbij zoveel mogelijk deze structuur is gehanteerd, te weten Patiënt – Interventie – Controle – Outcome. De zoekvragen hebben de P als gemeenschappelijke onderdeel, de overige onderdelen van de PICO werden geformuleerd op basis van de uitgangsvraag. De exacte zoekacties zijn weergegeven in bijlage 1.

20

Van de geselecteerde referenties op basis van titel en/of abstract werd de full-tekst aangevraagd. Op basis van full-tekst artikelen werd vervolgens verder geselecteerd en werden artikelen zonder informatie over de betreffende uitgangsvraag geëxcludeerd. De overgebleven artikelen werden full-tekst beoordeeld op kwaliteit en inhoud.

25

Methode van literatuurbeoordeling

De kwaliteit van de artikelen is hierbij gegradeerd waarbij de indeling in tabel 1 is gebruikt. Per deelonderwerp is vervolgens een evidence tabel opgesteld, volgens van tevoren opgesteld format (zie evidence tabellen in bijlage 2).

30

Tabel 1: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)

A1 systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn

A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;

B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;

A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse

hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C niet-vergelijkend onderzoek;
D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

1 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De beschrijving en beoordeling van de artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje “samenvatting van de literatuur”. De literatuur is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het relevante bewijs is weergegeven.

5

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de conclusie(s). Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit ‘format’ heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

10

15

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de richtlijn onder de aandacht gebracht via de betrokken patiëntenverenigingen en de vulvapoliklinieken.

25

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van ‘gemiddelde patiënten’, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

30

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door (beoogd):

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVvP)
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
- Nederlandse Vereniging voor Seksuologie (NVVS)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie (NVMKA)

40

- Nederlandse Vereniging voor VulvaPathologie (NVvVP)
- Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVVA)
- Nederlands Genootschap van Maag-, darm- leverartsen (MDL)
- Lichen Planus Vereniging
- 5 ▪ Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en kaderhuisartsen urogynaecologie
- Nederlandse Vereniging Mondhygiënisten (NVM)
- Nederlandse Vereniging voor Fysiotherapie bij Bekkenproblematiek en Pre- en Postpartum Gezondheidszorg (NVFB)
- 10 ▪ Stichting Lichen Sclerosus
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland, afd. Dermatologie (V&VN Dermatologie)

Herziening

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als de praktijkgegevens en de door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn beoordeelt de voorzitter één keer per jaar de literatuur om nieuwe ontwikkelingen te volgen. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om een gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen en tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. In de huidige richtlijn zijn er geen multidisciplinaire indicatoren ontwikkeld. De ontwikkeling van indicatoren is een aandachtspunt bij een toekomstige herziening van de richtlijn.

Advies voor onderzoek

Vanwege een gebrek aan goed uitgevoerde RCT's voor vooral de behandeling van lichen sclerosus en lichen planus is het verrichten van gerandomiseerde vergelijkende studies aan te bevelen.

Literatuur

- Neil SM, Lewis FM, Tatnal FM and Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. Br Ass of Derm, 2010; 164: 672-682

INLEIDING LICHEN SCLEROSUS

- 5 De Stichting Lichen Sclerosus heeft de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) verzocht het initiatief te nemen om een multidisciplinaire richtlijn op te stellen voor patiënten met lichen sclerosus. Op deze manier willen zij bereiken dat de kwaliteit van zorg verbetert. Daarbij gaat het om de hieronder geformuleerde uitdagingen, valkuilen en knelpunten uit de praktijk:
- 10 ▪ meer bekendheid voor de aandoeningen bij huisartsen en tandartsen
 - 10 ▪ meer tijd en aandacht tijdens het consult van dermatoloog, gynaecoloog en andere specialisten
 - 15 ▪ betere begeleiding door bijvoorbeeld geregistreerd psycholoog/-seksuoloog/-bekkenfysiotherapeut
 - 15 ▪ meer uniformiteit in diagnostiek en behandeling zowel tussen centra onderling als tussen disciplines/specialismen
 - 15 ▪ adequate follow-up in verband met functionele klachten en maligne ontaarding
- Het doel van de richtlijnen is dat over deze punten overeenstemming werd bereikt en dat de aanbevelingen die hieruit voortvloeien ook in de praktijk worden ingevoerd.
- 20 De multidisciplinaire richtlijn Lichen sclerosus is tot stand gekomen met financiële steun van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) en de Stichting Lichen Sclerosus.

Afbakening onderwerp en definitie

LICHEN SCLEROSUS

- 25 Lichen sclerosus is een veelvoorkomende chronische inflammatoire huidaandoening bij zowel volwassenen en kinderen. De grootste groep wordt waarschijnlijk gevormd door postmenopauzale vrouwen, echter betrouwbare prevalentiecijfers voor beide sexen ontbreken. Lichen sclerosus komt voornamelijk voor in het anogenitale gebied; hoewel bij tot 20% van de patiënten ook extragenitale laesies optreden. De extra-genitale lesies worden in deze richtlijn **buiten** beschouwing gelaten. Lichen sclerosus is een chronische huidaandoening, waarbij de huid langzaam zijn elasticiteit verliest
- 30 waardoor deze vast en strak aanvoelt en wit van kleur wordt. Klinisch wordt lichen sclerosus dan ook gekenmerkt door voortschrijdende sclerosering van de huid met verlies van architectuur. Jeuk, branderigheid en pijnklachten in de genitaalstreek staan op de voorgrond. Door verlies van elasticiteit ontstaan er littekens van de huid, die de schaamlippen en clitoris met elkaar kunnen laten vergroeien
- 35 of de voorhuid laat scleroseren (phimosis), waardoor geslachtsgemeenschap als pijnlijk wordt ervaren en soms geheel onmogelijk is. Lichen sclerosus is geen infectieuze ziekte, dus niet besmettelijk.

Risico op maligniteit

- 40 In deze richtlijn wordt ingegaan op het **risico** om een maligniteit van de penis, vulva of anus te ontwikkelen bij lichen sclerosus. Voor de diagnostiek en behandeling van maligniteiten wordt nadrukkelijk verwezen naar bestaande richtlijnen over carcinomen van de penis, de vulva en de intraepitheliale neoplasieën van de vulva (VIN) en penis (PIN – voorheen M Bowen / erythroplasie van Querat). Deze zijn te raadplegen op www.oncoline.nl.

Knelpunten

- 45 Richtlijnen zijn vooral van belang bij zaken waar veel verwarring of onenigheid over bestaat en waar een richtlijn kan bijdragen aan duidelijkheid. Met betrekking tot lichen sclerosus zijn er verschillende zaken waar een richtlijn duidelijkheid kan verschaffen. Door expliciet op knelpunten in te gaan, geeft de richtlijn antwoord op een aantal vragen waar behandelaars dagelijks mee kunnen worden
- 50 geconfronteerd. De aanpak van lichen sclerosus biedt voor een clinicus vele praktische uitdagingen, knelpunten en valkuilen, waardoor met name duidelijke richtlijnen nodig zijn voor controles en verwijzing:

- De onderliggende oorzaak is (nog) niet opgehelderd.

- Vaak wordt de aandoening niet herkend.
- Behandeling is niet curatief en aan elke behandeling zitten specifieke nadelen verbonden.
- Lichen sclerosus is soms moeilijk van lichen planus te onderscheiden. Met name in het
5 op elkaar lijken. Een belangrijk onderscheid is de betrokkenheid van het vagina-epitheel bij
lichen planus, terwijl bij lichen sclerosus het vagina-epitheel niet wordt aangetast. Voorts staat
bij lichen sclerosus jeuk op de voorgrond, terwijl dit bij mucosale / erosieve lichen planus de
pijn is.
- Het op de voorgrond staan van de klacht 'jeuk' leidt er niet zelden toe dat patiënten ten
10 onrechte worden behandeld voor een candida-infectie. Door het wisselend beloop van lichen
sclerosus lijkt dit bij deze aandoening soms effectief.
- Het beloop is intermitterend en kent terugvallen, waarbij er een slechte correlatie tussen
klinische symptomen en de duur en ernst van de ziekte bestaat.
- De klinische symptomen kunnen verward worden met de symptomen van seksueel misbruik .
- 15 ▪ Patiënten ervaren een significante ziektelast: door symptomen zoals jeuk, pijn en de genitale
verlittekening is er behoorlijke invloed op de kwaliteit van leven, en meer specifiek invloed
op de seksualiteit en de seksuele relatie.
- Er is kans op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom.
- 20 ▪ Bijkomende problemen als secundaire infectie, contacteczeem, vulvodynie, meatale stenosis,
peniele dysesthesie en psychoseksuele problemen moeten als zodanig herkend worden en
behandeld.

LICHEN SCLEROSUS

Lichen sclerosus is een chronische anogenitale huidaandoening. Af en toe hebben patiënten ook extragenitale huidafwijkingen. Het komt vooral bij vrouwen voor. Jeuk is de voornaamste klacht.

5 Maar ook een branderig gevoel, dyspareunie en dysurie zijn vaak gehoorde klachten. De behandeling kan bestaan uit medicamenteuze therapie, psychologische begeleiding, seksuologische begeleiding, bekkenfysiotherapie, en in sommige gevallen chirurgie.

I. EPIDEMIOLOGIE

10

De exacte incidentie en prevalentie van lichen sclerosus is onbekend. De geschatte prevalentie loopt uiteen van 1:60 tot 1:300 - 1:1000 (Wallace 1971; Powel 2001; Goldstein 2005) afhankelijk van de populatie. Veel gegevens zijn afkomstig van klinieken met een speciale belangstelling voor vulvopathologie. Vaak worden dan van hieruit berekeningen gemaakt op basis van verwijzingen en adherentie. Dat is echter een zeer onbetrouwbare manier om de prevalentie in de algemene bevolking te schatten. Lichen sclerosus is de meest gestelde diagnose op een vulvapolikliniek: bij ongeveer eenderde van de bezoekers blijkt sprake te zijn van lichen sclerosus (Cheung 2006). Bij mannen wordt soms in plaats van lichen sclerosus gesproken over balanitis xerotica obliterans (BXO). Soms wordt de diagnose ook niet gesteld door onbekendheid met het ziektebeeld. In verband met 'referral bias' worden er verschillende man-vrouw ratio's genoemd bij het voorkomen van lichen sclerosus. De grootste groep wordt waarschijnlijk gevormd door postmenopauzale vrouwen, echter betrouwbare prevalentiecijfers voor beide sexen ontbreken. De vrouw-man ratio's variëren van 10:1 tot 1:1. (Powell 1999, Meffert, 1995, Swerdlin 2007, Powell 2000, Warrington 1996). In principe kan LS op elke leeftijd voorkomen, dat wil zeggen ook bij kinderen. Lichen sclerosus komt voor bij alle etnische groepen.

25

Conclusies

Niveau 3	De exacte incidentie en prevalentie van lichen sclerosus zijn onbekend. In een aantal studies lijkt het een veel voorkomende aandoening. <i>B Wallace 1971; Powel 2001; Goldstein, 2005</i>
-----------------	--

Niveau 4	Mede dankzij patientenverenigingen, informatie op internet en het toenemend aantal vulvopoli's in Nederland, neemt de aandacht voor lichen sclerosus toe. Het blijkt dat de diagnose laat wordt gesteld; er is nog steeds sprake van 'diagnostic delay'.
-----------------	--

30

Literatuur

- Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. J Reprod Med. 2005; 50: 477-80.
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. J Am Acad Dermatol. 2001 May;44(5):803-6.
- Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc. 1971; 57: 9-30.
- Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. J Am Acad Dermatol. 1995; 32: 393-416
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosus and sexual abuse are not mutually exclusive diagnoses. BMJ 2000; vol 320; 311
- Warrington SA, San Lazaro de C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. Archives of Disease in Childhood 1996;75:512-516
- Swerdlin A, Berkowitz C, Craft N, Cutaneous signs of child abuse. J Am Acad Dermatol, sept 2007; 371-392

45

- Cheung ST, Gach JE, Lewis FM. A retrospective study of the referral patterns to a vulval clinic: highlighting educational needs in this subspecialty. J Obstet Gynaecol. 2006 Jul;26(5):435-7

5

II. KLINISCH BEELD

10 Voorkeurslokatie van lichen sclerosus is het anogenitale gebied. Het klinisch beeld van lichen sclerosus is wisselend, klachtenvrije perioden worden afgewisseld met exacerbaties, het beloop is chronisch. Vulvaire en/of perianale jeuk is de voornaamste klacht, maar afwezigheid van jeuk sluit lichen sclerosus niet uit. Een branderig gevoel, dyspareunie en dysurie zijn vaak gehoorde klachten; ook functieverlies bij mictie (spoeien) en defecatie komt voor. Vooral bij kinderen kunnen pijnklachten bij defecatie leiden tot ernstige obstipatie. Soms worden de symptomen bij kinderen aangezien voor seksueel misbruik.

15 Bij vrouwen is veelal de gehele vulva aangedaan, en vaak ook het perineum. Indien lichen sclerosus aanwezig is op de labia, het perineum en rond de anus wordt er wel gesproken van een figure-of-eight. Bij inspectie kenmerkt lichen sclerosus zich door hypopigmentatie, fissuren, hyperkeratotische gebieden en ecchymosen. Kleine bloedingen kunnen spontaan ontstaan of kunnen het gevolg zijn van krabben. Bij krabben worden naast de kleine bloedingen vaak ook excoriaties gezien. Bij lichen sclerosus aan de vulva en de anus kunnen er fissuren ontstaan. Bij lang bestaande lichen sclerosus kan een atrofisch (perkamentachtig) en/of sclerotisch beeld domineren. In het verloop van lichen sclerosus kunnen labia minora geheel verstrijken (verdwijnen). Tevens kan vergroeiing van de labia rondom de clitoris tot een verborgen clitoris leiden (vergroeien van het preputium) en wordt vernauwing van de introitus vaginae gezien. De vaginale mucosa is niet bij lichen sclerosus betrokken.

25 Bij mannen bevindt lichen sclerosus zich voornamelijk op de glans penis en het preputium. Lichen sclerosus bij mannen kan leiden tot verklevingen tussen de voorhuid en de glans penis, phimosis of meatusstenose. Bij mannen is er soms uitbreiding in de proximale urethra met ernstige plasklachten als gevolg. Uitbreiding naar de huid van de penisschacht en het scrotum is zeldzaam. (Pugliese 2007)

30 Extragenitale laesies, gekenmerkt door gehypopigmenteerde maculae of papels / plaques die gepaard gaan met atrofie en of hyperkeratose, doen zich, zowel bij mannen als bij vrouwen, in 15-20% van de gevallen voor, vooral op romp, bovenbenen, hals en polsen. In zeldzame gevallen wordt beschreven dat lichen sclerosus ook op het hoofd of in de mond kan voorkomen. Extragenitale laesies gaan doorgaans niet met jeuk gepaard. De extragenitale laesies worden niet in deze richtlijn besproken.

35 Mede wegens het soms identieke klinische beeld wordt genitale lichen sclerosus wel beschouwd als een aandoening uit hetzelfde spectrum als lichen planus. Een belangrijk verschil tussen deze aandoeningen is dat lichen planus mucosaal (oraal en vaginaal) kan voorkomen en dat bij lichen sclerosus de mucosa niet is aangedaan.

40 *Aanbevelingen*

Bij anogenitale jeukklachten is inspectie van het gehele anogenitale gebied noodzakelijk.

Literatuur

- Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: Review of the literature and current recommendations for management. J Urol 2007; 178(6):2268-2276

45

III. ETIOLOGIE

Auto-immuunfenomeen

5 De etiologie van lichen sclerosus is grotendeels onbekend, maar erfelijke aanleg en auto-immuunfactoren lijken een rol te spelen. Een deel van de lichen sclerosus patiënten heeft ook andere autoimmuun aandoeningen, voorbeelden hiervan zijn o.a alopecia areata, vitiligo, schildklieraandoeningen, diabetes mellitus of pernicieuze anemie. Daarnaast worden bij een kwart van de patiënten met lichen sclerosus orgaanspecifieke antistoffen gevonden (Cooper 2008, Powell 1999; 10 Oyama 2003; Chan 2004; Pugliese 2007; Howard 2004; Smith 2004). Ook is beschreven dat lichen sclerosus mogelijk iets vaker voorkomt bij patiënten met psoriasis dan in de normale populatie, maar dit is nog niet door grootschalig onderzoek bevestigd (Eberz, 2008).

Erfelijke aanleg

15 Er zijn literatuurgegevens over het familiair voorkomen van lichen sclerosus tot 12%; (Sherman 2010, Chi 2011). Immunogenetische studies tonen een significante associatie met HLA klasse II antigeen DQ7 (Marren 1995). Mogelijk spelen dus ook genetische factoren een rol.

20 Sherman et al. (Sherman 2010) maakt melding van een hoog percentage van familiale lichen sclerosus:

Van 1052 patiënten met lichen sclerosus hadden 126 (=12%) een positieve familieanamnese voor lichen sclerosus (95 families). In deze families kwamen meer auto-immuunziekten voor bij degenen met lichen sclerosus dan in families waarin geen lichen sclerosus voorkwam (7% versus 5%). In families waarin lichen sclerosus voorkomt is er een groter risico op het krijgen van vulvakanker dan in families waarin lichen sclerosus slechts sporadisch voorkomt (4,1% versus 1,2%).

Infecties

30 Er is geen bewijs gevonden voor een oorzakelijke rol van infectie met *Borrelia burgdorferi* noch het humane papillomavirus (Lau 1995; Nasca 2006; Nieuwenhof HP van de 2009).

Hormonale invloeden

Ondanks dat lichen sclerosus waarschijnlijk voornamelijk voorkomt bij postmenopauzale vrouwen zijn er geen aanwijzingen voor invloed van oestrogenen en androgenen op het ontstaan van lichen sclerosus.

Koebner fenomeen

35 Bij het Koebner fenomeen (isomorf prikkelfenomeen) ontstaan nieuwe leasies na 'traumata / irritatie' (in welke vorm dan ook). Zo kan lichen sclerosus ontstaan in beschadigde huid, en wordt het bijvoorbeeld vaak gezien in het litteken van de episiotomie na een bevalling. (Tegner 2001, Tournillac 40 1998, Pock 1990).

Conclusies

Niveau 3	Bij lichen sclerosus worden relatief vaak autoimmuunziekten en autoantistoffen gevonden C (Cooper 2009)
-----------------	--

Niveau 3	Ruim 10% van de patiënten met lichen sclerosus heeft familieleden met lichen sclerosus. Bij familiair voorkomen bestaat er meer kans op maligne ontanding. C (Sherman 2010, Chi 2011)
-----------------	--

45 **Overwegingen**

Aanbevelingen

Routinematig screenen op autoimmuun-ziekten is niet nodig.

Lichen sclerosus kan familiaar voorkomen en daarom is het zinvol om te vragen naar andere familieleden met vergelijkbare klachten.

Literatuur

- 5
- Nieuwenhof HP van de, Kempen LC van, de Hullu JA, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJet al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18: 2061-7.
 - Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol.* 10 2008 Nov;144(11):1432-5
 - Powel JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999;353:1777-17783
 - Oyama N, Chan I, Neill SM, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003; 362(9378): 118-123.
 - Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: Review of the literature and current 15 recommendations for management. *J Urol* 2007; 178(6):2268-2276
 - Chan I, Oyama N, Neill SM et al. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(5): 499-504
 - Howard A, Dean D, Cooper S, et al. circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Austral J Dermatol* 2004;45: 12-15
 - Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosus : pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 20 2004;5:105-25.
 - Eberz B, Berghold A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol* 2008; 111(5): 1143-1147
 - Wojnarowska F. Lichen Planus and Lichen sclerosus: new insights. *Oral Dis* 2010;16:511
 - Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao XH, Wojnarowska F. The high rate of 25 familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Euro Aca Derm Ven* 2010; 24(9): 1031-1034.
 - Kirtschig G, Kuik DJ. Familial Lichen Sclerosus : A Dutch cohort study confirms British results on familial occurrence of lichen sclerosus.(in preparation)
 - Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association 30 between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol.* 1995;132(2):197-203. Review.
 - Lau PW, Cook N, Andrews H et al. Detection of human papillomavirus types in balanitis xerotica obliterans and other penile conditions. *Genitourin Med* 1995; 71:228–30.
 - Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Association of penile lichen sclerosus and oncogenic 35 human papillomavirus. *Int J Dermatol* 2006; 45:681–3.
 - Tegner E, Vrana I. Lichen sclerosus et atrophicus appearing in old scars of burns from welding sparks. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(3): 211
 - Tournillac I, Dandurand M, Guillot. Bullous lichen sclerosus after radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125(2): 121-3
 - Pock L. Koebner phenomenon in lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatologica.* 40 1990;181(1):76-7.
 - Chi C, Kirtschig G, Wojnarowska F et al: Systematic review of topical interventions for genital lichen sclerosus. *Br J Dermatol*2011;165:39-40
- 45

IV. DIAGNOSTIEK

5 De diagnose anogenitale lichen sclerosus is meestal goed te stellen op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek als het een klassieke presentatie (zie hoofdstuk klinisch beeld) betreft.

Een stansbiopt wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid of bij behoefte aan bevestiging van de klinische diagnose
2. Verdenking op neoplasie
3. Onvoldoende resultaat van ingestelde therapie

10

Ingangsklachten/anamnese

Jeuk door vulvaire lichen sclerosus is voor vrouwen vaak aanleiding om contact op te nemen met de huisarts. (Carli 2003)

15

Lichamelijk onderzoek/klinisch beeld

Zie klinisch beeld.

Stansbiopt

20 Bij twijfel over de diagnose of falen van de therapie dient er een stansbiopt te worden afgenomen. Argumenten hiervoor zijn de brede differentiaaldiagnose van huidafwijkingen van de vulva en de mogelijkheid van onderliggende atypie of maligniteit (van de Nieuwenhof 2008).

Aanbevolen wordt een stansbiopt. Hierbij wordt een huidpreparaat van volledige dikte afgenomen. Bij een verdenking op maligniteit dienen een of meerdere stansbiopten of een incisiebiopt te worden afgenomen.

25

Na infiltratieve lokale anaesthesie wordt uit de laesie een stansbiopt genomen. Uit ulceraties en erosies dient bij voorkeur niet gebiopteerd te worden; door het ontbreken van epitheel wordt het stellen van een histopathologisch diagnose belemmerd. (Goudswaard 2010)

Bij onzekerheid over de locatie van stansbiopt en/of onbekwaamheid dient patiënt voor stansbiopt te worden doorverwezen naar een vulva poli of een gespecialiseerd centrum.

30

Indien een potent corticosteroïd wordt gebruikt, kan het histologisch beeld beïnvloed worden. Het gebruik dient te worden vermeld op het pathologie formulier. Zeker bij een verdenking op maligniteit dient er niet te worden gewacht met een stansbiopt. Bij discrepantie tussende PA uitslag en het klinisch beeld dient, eventueel na overleg met de patholoog, het klinisch beeld leidend te zijn. .

35

(Carlson 1998, Scurry 2001, Slater 2007).

Bij kinderen dient men terughoudend te zijn met het nemen van een biopt omdat het voor hen erg traumatisch kan zijn. De mogelijkheid van het afnemen van een biopt onder narcose kan overwogen worden.

40 De vulvaire lichen sclerosus toont de volgende histopathologische kenmerken

- Smalle (atrofische) epidermis met afvlakking van retelijsten of juist hyperplasie van de epidermis
- Hydropische degeneratie van basale cellen
- Subepidermaal oedeem of collagenisatie
- 45 - Verlies van melaninepigment in de aangedane gebieden
- Bandvormig lymfocytair infiltraat met verspreid soms plasmacellen
- Teleangiectasieën en purpura

50 In de vroege fase van lichen sclerosus kunnen lymfocytair cellen op de dermo-epidermale overgang (grensvlak) domineren en kan collagenisatie nog ontbreken. Dit beeld kan dan moeilijk te onderscheiden zijn van lichen planus (zie diagnose lichen planus).

Overige diagnostiek

Immunologie

Immunologisch onderzoek dient uitgevoerd te worden bij klinische aanwijzingen voor auto-immunologische aandoeningen (met name schildklier: TSH/vrij T4 en serologisch onderzoek op auto-antistoffen, zonodig consult endocrinoloog).

5 Microbiologie

Kweek (schimmel, bacterieel, virologisch) wordt niet aanbevolen tenzij er verdenking bestaat op een tegelijkertijd aanwezige infectie. Bij klinische verdenking op een infectie, verandering van het klinische beeld of therapie resistentie kan dit overwogen worden. Bij gebruik van lokale corticosteroiden of calcineurine remmers kunnen infecties vaker optreden.

10

Allergologisch onderzoek

Allergologisch onderzoek dient te worden overwogen bij verdenking op het tevens aanwezig zijn van een contact-eczeem. Contactallergologisch onderzoek is gericht op routine allergenen (Europese standaard reeks) aangevuld met topicaal gebruikte therapeutica, zelfmedicatie en andere producten (bijvoorbeeld glijmiddelen/condooms), geurstoffen, conserveermiddelen, nagelcosmetica, kledingkleurstoffen en kruiden. Huidpriktesten met inhalatieallergenen kunnen atopie bevestigen en relevante type I allergieën (zoals sperma/semens allergie) aantonen. Eventueel kunnen aanvullende huidpriktesten met voedingsmiddelen en kruiden worden verricht, zie allergiestroomschema in bijlage (Vermaat, 2008). Zie bijlage allergiestroomschema vulva.

20

De differentiële diagnose van peniele en vulvaire lichen sclerosus

Aandoening	Symptomen	Diagnostische test
Lichen sclerosus	Jeuk	Evt stansbiopt
Lichen planus	Pijn>jeuk	Evt stansbiopt
Eczeem	Jeuk, anatomie intact	Evt stansbiopt, allergologisch onderzoek
Eczema seborrhoicum	+/- Jeuk, anatomie intact	Evt stansbiopt, allergologisch onderzoek
Lichen simplex	Jeuk, anatomie intact	Evt stansbiopt
Psoriasis	Minder klachten (jeuk, pijn), anatomie intact	Evt stansbiopt
Vitiligo	Depigmentatie, Geen jeuk of pijn, anatomie intact	Evt stansbiopt
Vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN/PIN)	Normaliter geen jeuk of pijn,	Stansbiopt
Recidiverende infecties (candida, bacterieel)	Jeuk, anatomie intact	Kweek, KOH preparaat, pH, PCR
Postmenopauzale atrofie (met name vaginale atrofie)	Pijn, anatomie intact	Klinisch beeld
Phimosis	Vernauwing voorhuid	Klinisch beeld
Balanitis / vulvitis van Zoon (balanitis /vulvitis plasmacellularis circumscripta)	Pijn, geen jeuk	Evt stansbiopt
Bulleus / slijmvlies pemphigoid , pemphigus, lineaire IgA Dermatose	Blaren op huid en erosies op slijmvliesen, jeuk of pijn	Stansbiopt, directe immunofluoresentie
Seksueel misbruik	Anamnestiche informatie die wijst op misbruik	Anamnese en lichamelijk onderzoek door deskundig kinderarts of dermatoloog

Conclusie

Niveau 4	De diagnose anogenitale lichen sclerosus is goed te stellen op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek als het een klassieke presentatie betreft.
Niveau 3	Bij twijfel over de diagnose kan er een stansbiopt uit de laesie worden afgenomen. <i>C (van de Nieuwenhof 2008)</i>
Niveau 4	Uit ulceraties en erosies dient bij voorkeur niet gebiopteerd worden. <i>D (Verrichtingen in de huisartspraktijk Goudswaard 2010)</i>

5

Aanbeveling

Bij klassieke presentatie van anogenitale lichen sclerosus volstaan anamnese en lichamelijk onderzoek voor het stellen van de diagnose en is het nemen van een stansbiopt niet noodzakelijk.

Een stansbiopt wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid
2. Verdenking op neoplasië

Bij onzekerheid over de meest optimale locatie van stansbiopt en/of onbekendheid met biopteren dient patiënt voor stansbiopt te worden doorverwezen naar een ter zake deskundige.

Het gebruik van corticosteroiden kan het histologisch beeld beïnvloeden, en dient daarom te worden vermeld op het pathologie-formulier.

10

Als de uitslag van het histologisch onderzoek niet conclusief is, dan is - na eventueel overleg met de patholoog - het klinisch beeld leidend. Bij verdenking op neoplasië dient het histologisch onderzoek herhaald te worden.

Literatuur

- 15 • Carli P, De Magnis A, Mannone F, Botti E, Taddei G, Cattaneo A. Vulvar carcinoma associated with lichen sclerosus. Experience at the Florence, Italy, Vulvar Clinic. *J Reprod Med* 2003; 48(5): 313-318
- Van de Nieuwenhof HP, Crockewit AJ, Van der Avoort IA, Bekkers RL, De Hullu JA. Bullous lesions of the vulvar region revealing both AL amyloidosis and vulvar carcinoma. *Amyloid*. 2008 sep; 15(3):210-212
- 20 • Vermaat H, Smienk F, Rustemeyer T, Bruynzeel DP, G Kirtschig. Anogenital allergic contact dermatitis, the role of spices and flavour allergy. *Contact Dermatitis*. 2008;59:2337
- Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, Figge H, Mihm MC jr. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Human Pathol* 1998 Sep;29(9):932-948
- 25 • Scurry J, Whitehead J, Healey M. Histology of lichen sclerosus varies according to site and proximity to carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2001 Oct;23(5):413-8
- Slater DN, Wagner BE. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathol* 2007 Vol 50; 3: 288-289
- 30 • Goedswaard AN, Veld 't CJ, Kramer WLM. Handboek verrichtingen in de huisartsenpraktijk. Prelum Uitgevers, oktober 2009.
- Margesson LJ. Overview of treatment of vulvovaginal disease. *Skin Therapy Lett*. 2011 Mar;16(3):5-7

V. PROGNOSE

Lichen sclerosus is een chronische aandoening.

- 5 Uit onderzoeken van Patrizi et al (Patrizi, 2010) blijkt dat uitstel van de diagnose en van de behandeling van lichen sclerosus op de kinderleeftijd geen invloed heeft op hoe lichen sclerosus zich uiteindelijk ontwikkelt.

- 10 Maligne onttaarding in de vorm van plaveiselcelcarcinoom komt voor, maar is zeldzaam. Bij kinderen is de prognose beter dan bij volwassenen; bij kinderen is maligne onttaarding zeer ongewoon. Spontane genezing is mogelijk, maar vaak houden de klachten toch aan, ook na de puberteit. (Powell 2002)

15 Vrouwen

Vrouwen met lichen sclerosus hebben een verhoogd risico op plaveiselcelcarcinoom van de vulva. In 2008 kwamen in de Nederlandse kanker registratie 320 vulvacarcinomen voor. Hiervan is de helft lichen sclerosus gerelateerd. (Kagie 1997, Scurry 1999, Leibowitch 1990, vd Nieuwenhof 2009)

- 20 Naast het plaveiselcelcarcinoom van de vulva wordt in 50-60% lichen sclerosus gevonden. (vd Nieuwenhof 2009)

Het plaveiselcelcarcinoom van de vulva dat uit lichen sclerosus ontstaat wordt meestal vooraf gegaan door gedifferentieerde vulvaire intraepitheliale neoplasie(dVIN).

Er zijn weinig prospectieve onderzoeken van voldoende lengte die antwoord geven op de vraag hoe groot het risico is op het ontwikkelen van een maligniteit.

- 25 Naar schatting ontwikkelt 5% van de patiënten met lichen sclerosus een vulvacarcinoom (Richtlijn vulvacarcinoom 2011)

Uit een retrospectief case control onderzoek onder 46 vrouwen met een plaveiselcelcarcinoom van de vulva en 213 vrouwen met vulvaire lichen sclerosus bleek dat vrouwen met een plaveiselcelcarcinoom van de vulva en lichen sclerosus in de voorgeschiedenis significant ouder zijn dan vrouwen met lichen sclerosus en geen maligniteit. Daarnaast lijkt plaveiselcelhyperplasie in lichen sclerosus een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van maligniteit. Duur van de klachten en verandering van de anatomie blijken geen goede indicatoren.

- 30 Uit een prospectief cohort onderzoek bleken 39/60 (65%) vrouwen met een plaveiselcelcarcinoom van de vulva lichen sclerosus te hebben. Patiënten met lichen sclerosus en een plaveiselcelcarcinoom waren significant ouder en lieten meer gebieden met een aneuploïde DNA inhoud zien (Carlson 1998, van de Nieuwenhof 2009).

Het onderzoek van Van de Nieuwenhof (2009) toont dat bij 130 gevallen van plaveiselcelcarcinoom in 59 gevallen tevens sprake is van lichen sclerosus en in 105 gevallen gedifferentieerde VIN.

Lokale behandeling met een krachtig werkend corticosteroid kan vulvaire lichen sclerosus verbeteren.

- 40 Het is onduidelijk of het ook beschermt tegen het ontwikkelen van een maligniteit (Renaud-Vilmer 2004, Jones 2004, Carli 1995).

Mannen

- 45 Het risico van het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom van de penis uit een gediagnosticeerde lichen sclerosus is mogelijk net zo hoog als bij vrouwen. In de beperkte literatuur worden percentages van 9,3% gerapporteerd. In 2008 werden in Nederland 128 gevallen van peniskanker geconstateerd, volgens het Landelijk Kankerregister (NKR). Het is onduidelijk hoeveel hiervan geassocieerd zijn met lichen sclerosus.

- 50 Peniscarcinoom wordt vooral gezien bij mannen die geen circumcisie hebben ondergaan en een chronische ontsteking van de voorhuid hebben. Verder komt lichen sclerosus veel vaker voor dan peniscarcinoom. Veel mannen met genitale lichen sclerosus hebben al een circumcisie ondergaan vanwege de klachten van de lichen sclerosus, met name de phimosis : dit vermindert de kans op een peniscarcinoom aanzienlijk.

5 In een observationeel onderzoek onder 130 mannen met genitale lichen sclerosus werden bij 11/130 (8,4%) premaligne en maligne histopathologische kenmerken gezien. Hiervan hadden 7 patiënten (64%) een plaveiselcelcarcinoom, 2 patiënten (18%) een verruceus carcinoom, 1 patiënt (9%) erythroplasie van Queyrat (PIN) en 1 patiënt (9%) EQ geassocieerd met plaveiselcelcarcinoom (Barbagli 2006).

10 In een retrospectief onderzoek onder 86 blanke niet besneden mannen met lichen sclerosus van de genitaliën werden bij 5/86 maligne of premaligne kenmerken gezien en werd transformatie naar een maligniteit gevonden in 5,8% van de gevallen (Nasca 1999).

15 In een ander retrospectief onderzoek werden 104 biopten van 86 patiënten met lichen sclerosus van de glans penis en 9 patiënten met een peniscarcinoom bij lichen sclerosus bekeken. Hieruit bleek dat 8/86 (9,3%) van de patiënten met enkel lichen sclerosus een maligniteit ontwikkelde. Van de peniscarcinomen waren 7/9 geassocieerd met een specifiek histopathologisch patroon van lichen sclerosus waarbij naast klassieke kenmerken van LS ook verlies van differentiatie, mitosen en apoptotische cellen gezien werden. (Innocenzi 2006).

Klinische kenmerken van plaveiselcelcarcinoom

20 Het primaire plaveiselcelcarcinoom van de huid is een kwaadaardige tumor die ontstaat uit hoornvormende cellen van de epidermis. Het is plaatselijk invasief en heeft de potentie om te metastaseren. Locatie en afmeting (inclusief induratie) van de afwijking moeten genoteerd worden gezien het prognostisch belang hiervan. Bij palpatie moet tevens gelet worden op de verhouding tot de onderlaag om te beoordelen of sprake kan zijn van groei in de dieper gelegen structuren, zoals spier en bot. Bij een afwijking die klinisch verdacht is voor een plaveiselcelcarcinoom, is onderzoek van de regionale lymfklierstations vereist. Bij klinische verdenking dient histologisch onderzoek te worden verricht, middels een stansbiopt of excisie.

Conclusies

30 **Niveau 3** Er bestaat een verhoogd risico op plaveiselcelcarcinoom bij patiënten met lichen sclerosus in vergelijking met de algehele populatie.
C Kagie 1997, Scurry 1999, Leibowitch 1990, vd Nieuwenhof 2009

Niveau 3 Het is onduidelijk of het risico op het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom verlaagd wordt door behandeling van lichen sclerosus met corticosteroiden. Plaveiselcelcarcinoom bij vrouwen ontstaat bijna altijd uit gedifferentieerde VIN. Bij mannen is onduidelijk of dit ontstaat uit PIN.
C Renaud-Vilmer 2004, Jones 2004, Carli 1995

Overwegingen

35 Omdat een plaveiselcelcarcinoom zeer snel kan ontwikkelen (Fons 2009) is zelfonderzoek van groot belang. Een verandering en toename van klachten, zoals: niet genezende erosies, ontwikkeling van gezwellen en transformatie van 'jeuk' naar 'pijn' kunnen voortekenen zijn van een plaveiselcelcarcinoom.

Aanbevelingen

De patiënt dient geïnformeerd te worden over zelfonderzoek. Bij toename van de klachten of verandering van de aard ervan contact opnemen met behandelend arts.

40 Literatuur

- Patrizi A, Gurioli C, Medri M, Neri I. Childhood Lichen Sclerosus: A long-term follow-up. Ped Derm 2010 Vol 27; 1: 101-103.

- Kagle MJ, Kenter GG, Hermans J, Trimbos JB, Fleuren GJ. The relevance of various vulvar epithelial changes in the early detection of squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer*. 1997;7: 50-7.
- 5 • Scurry J. Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosus hypothesis. *Int J Gynecol Cancer*. 1999;9:89-97.
- Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:1135-9.
- 10 • Werkgroep Oncologische Gynaecologie. Vulvacarcinoom, landelijke richtlijn, Versie : 2.1. 02-05-2011
- Van de Nieuwenhof HP, Massuger LFAG, van der Avoort IAM, Bekkers RLM, Casparie M, Abma et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increase with age. *Europ J of Cancer* 2009;45(5):815-816.
- 15 • Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, Figge H, Mihm MC jr. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Human Pthol* 1998 Sep;29(9):932-948
- Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol*. 2004;140(6):709.
- 20 • Carli P, Cattaneo A, De Magnis A, Biggeri A, Taddei G, Giannotti B. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen sclerosus: a longitudinal cohort study. *Eur J Cancer Prev*. 1995; 4: 491-5
- 25 • Jones RW, Sadler L, Grant S, Whineray J, Exeter M, Rowan D. Clinically indentifying women with vulvar lichen sclerosus at increased rick of squamous cell carcinoma: a case-control study. *J Reprod Med* 2004;49(10):808-811
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increaingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:803-806.
- 30 • Barbagli G, Palminteri E, Mirri , Guazzoni G, Turini D, Lazzeri M. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol* 2006;175(4):1359-1563
- Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 6: 911-4.
- 35 • Innocenzi D, Nasca MR, Skroza N, Panetta C, Potenza MC, Musumeci L, Micali G. Penile lichen sclerosus: Correlation between histopathologic features and risk of cancer. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006;14(4):225-9
- Fons G , Hyde SE, Buist MR, Schilthuis S, Grant P, Burger MPM Van der Velden J. Prognostic value of bilateral positive nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Int J of gyn Cancer* 2009;19(7):1276-1280
- 40 • Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med*. 2002 Sep;47(9):706-9.

VI. THERAPIE

Algemeen

5

Locale therapie

Indifferente locale therapie

Samenvatting van de literatuur

10 Simonart (2008) behandelde 34 postmenopauzale vrouwen met vulvaire lichen sclerosus in een prospectief niet-vergelijkend onderzoek. Alle deelnemers werden eerst behandeld met een corticosteroid crème (0.1% betamethasonvaleraat) eenmaal daags gedurende één maand en daarna met verzachtende crème eenmaal daags. De vrouwen werden één maand later en daarna 2x per jaar gevolgd (gem. follow-up, 58 maanden).

15 Alle vrouwen verbeterden; bij 24 vrouwen (71%) verdwenen de klachten aanvankelijk geheel, en bij 10 (29%) was sprake van een partiële respons. 18 van de 24 vrouwen die klachtenvrij waren en 6 van de 10 vrouwen met een partiële respons toonden geen verergering tijdens de behandeling met alleen een verzachtende crème.

Conclusies

Niveau 3	Indifferente therapie kan een behandeling met corticosteroid-bevattende zalven of cremes ondersteunen.
	C Simonart 2008

20 Overwegingen

Het is aan te raden om (meerdere malen per dag) een vettig emolliens te gebruiken bij lichen sclerosus om de huid tegen uitdroging te beschermen; droge huid jeukt sneller en krabben kan weer leiden tot nieuwe lichen sclerosus laesies (Koebner fenomeen)).

25 Voorbeelden zijn; paraffine-vaseline in gelijke delen, cremorvaseline lanette, cremor vaseline cetomacrogolis, oculentum simplex (niet-steriel) en voor de perianale regio cremor vaseline zinksulfaat FNA.

Aanbevelingen

Het gebruik van een emolliens wordt aanbevolen.

30 Literatuur

- Simonart T, Lahaye M, Simonart JM. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. Menopause. 2008 ;15: 74-7.

35 Corticosteroiden

Zijn corticosteroiden effectief bij de behandeling van lichen sclerosus?

Samenvatting van de literatuur

40 In een Cochrane review zijn zeven randomized controlled trails met in total 249 patiënten opgenomen. Topicale steroïde crèmes die clobetasol propionaat en mometason furoaat bevatten waren effectief bij de behandeling van genitale lichen sclerosus. (Chi 2011)

45 Cattaneo et al. beschreven in 2003 de resultaten van een niet-vergelijkende studie onder 31 patiënten met vulvaire lichen sclerosus, waarin zij behandelden met mometason furoaat (Cattaneo, 2003). Deze patiënten, die opeenvolgend in de kliniek kwamen, werden gedurende vier weken behandeld met 0,1% mometason furoaat crème eenmaal daags en vervolgens nog acht weken tweemaal per week. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 58,9 jaar (range 28-84 jaar) en gemiddeld hadden zij 4,6 jaar klachten (range 8 maanden – 11 jaar). Voor en na behandeling werd een cumulatieve klinische ernstscore berekend (derhalve cumulatief van alle 31 patiënten). Deze score daalde van 174 (range per patiënt 1-13,5) naar 88,5 (range per patiënt 0-6). Dit was een significante daling ($p < 0,001$). Remissie

van hyperkeratose vond plaats bij 93,5%, van sclerose bij 51,6% en van atrofie bij 35,5% van de patiënten. Secundaire laesies (erosie, purpura en erytheem) kwamen na behandeling bij geen van de patiënten meer voor. Ook voor de symptomen werd een cumulatieve ernstscore voor en na behandeling vergeleken. Deze daalde van 134 (range 2-8) naar 4 (range 0-1); deze daling was statistisch significant ($p < 0,001$). Van alle patiënten was 80,6% symptoomvrij na twee weken behandeling. De gemiddelde follow-up was 11,6 maanden (range 6-31 maanden).

Van Dalziel et al. verscheen in 1993 een publicatie over de behandeling van vijftien vrouwen met lichen sclerosus met 0,05% clobetasol propionaat (Dalziel, 1993). Deze vrouwen werden tweemaal daags behandeld gedurende twaalf weken. Na twaalf weken behandeling met clobetasol propionaat continueerden patiënten het gebruik ervan wanneer gewenst of gingen zij over naar een ander steroïd. Van de 15 patiënten completeerden er 13 de behandeling; er waren 2 uitvallers vanwege bijwerkingen. Na 12 weken behandeling was er grote verbetering waarneembaar in alle patiënten; bij 5 was er zelfs geen sprake meer van actieve lichen sclerosus. Bij de langdurige follow-up onder de overgebleven negen patiënten bleek dat patiënten nog steeds minder symptomen hadden dan voor de initiële therapie. De meeste vrouwen hadden geen tot milde klachten. Geen van de vrouwen had ernstige klachten.

In het onderzoek van Diakomanolis et al. werd de behandeling van vulvaire lichen sclerosus met 0,05% clobetasol propionaat geëvalueerd (Diakomanolis, 2002). In dit onderzoek werden 137 vrouwen geïncludeerd en gedurende drie jaar gevolgd. Het ging hierbij alleen om postmenopauzale vrouwen met ernstige en histopathologisch bevestigde lichen sclerosus. Het behandelingschema bestond uit de eerste twee maanden tweemaal daags 0,05% clobetasol propionaat creme, gevolgd door de derde maand eenmaal daags dezelfde behandeling. De ene groep werd geadviseerd de medicatie te gebruiken wanneer zij dat zelf wensten. De andere groep kreeg een behandelingschema: dagelijks gedurende de vierde maand, driemaal per week gedurende de vijfde maand en tweemaal per week gedurende de laatste maand. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 60 jaar (range 43-81 jaar). Gemiddeld hadden de vrouwen 6,2 jaar klachten (range 1-17 jaar). Na zes maanden had 59% in de eerste groep en 85% in de tweede groep geen symptomen meer, en had 30% in de eerste en 11% in de tweede groep een partiële respons. Ook klinisch waren er verschillen waarneembaar: 30% in de eerste groep en 55% in de tweede groep had een complete respons, terwijl 37% in de eerste en 30% in de tweede groep een partiële respons had. De subjectieve (symptomen) klachten verschillen waren statistisch significant ($p = 0,040$). Bij de objectieve klachten (signs) waren er na 12 maanden geen statistisch significante verschillen ($p = 0,299$): in de eerste groep had 26% en in de tweede groep 41% een complete respons en een partiële respons werd gezien bij 41%, respectievelijk 33%.

In het onderzoek van Garzon et al. werden tien meisjes met vulvaire lichen sclerosus behandeld met verschillende corticosteroïden (Garzon, 1999). Deze kinderen kregen zes weken lang tweemaal daags clobetasol, diflorason di-acetaat of betamethason dipropionaat zalf. De kinderen waren in de leeftijd van 2,5 tot 11,5 jaar en hadden enkele weken tot zeven jaar klachten. Bij alle kinderen was klinische verbetering waarneembaar en verminderden de symptomen.

In het artikel van Mazdisnian et al. werd gekeken naar de effectiviteit van intralesionale triamcinolon injectie voor de behandeling van lichen sclerosus (Mazdisnian, 1999). Dit betrof een open trial waarin acht patiënten werden opgenomen die reeds eerder topicaal waren behandeld. De patiënten werden geïnjecteerd met 25-30 mg triamcinolone hexacetonide 5 mg/ml. Deze injectie werd gedurende drie maanden maandelijks herhaald. Daarna vond behandeling met topicale steroïden plaats (driemaal daags aflopend naar twee- tot driemaal per week). De symptoomscores waren na behandeling lager dan voor behandeling; de klinische scores verbeterden van gemiddeld 7 naar 3 en de histologische scores verbeterden van gemiddeld 7 naar 4. Zes patiënten kwamen in remissie na de eerste injectie en één patiënt na de tweede injectie. Bij één patiënt was sprake van falen van de behandeling.

In 2008 verscheen het artikel van Simonart et al., waarin zij de effecten van onderhoudstherapie met een emolliens bij vulvaire lichen sclerosus beschrijven. In dit onderzoek werden 34 postmenopauzale vrouwen met lichen sclerosus geïncludeerd. Deze patiënten werden eerst een maand behandeld met dagelijks 0,1% betamethason valeraat crème. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 65,4 jaar (range 44-87 jaar) en de mediane follow-up tijd was 58 maanden (range 12-139 maanden). Na behandeling met betamethason was er een verbetering van symptomen waarneembaar: 71% was na behandeling symptoomvrij en 29% had een partiële respons. Na behandeling met crème bleven van de 24 symptoomvrije vrouwen er 18 zonder symptomen. Wanneer de situatie voor de behandeling werd

vergeleken met de situatie van een jaar follow-up hadden de vrouwen minder last van pruritus ($p < 0,001$), prikkende sensatie ($p < 0,001$) en pijn ($p < 0,009$).

5 Renaud-Vilmer et al. beschreven in 2004 de resultaten van een niet-vergelijkende studie onder 83 patiënten met vulvaire lichen sclerosus, waarin zij behandelden met 0.05% clobetasolpropionaat zalf (Renaud-Vilmer, 2004). De eerste 3 maanden werd de zalf 1 keer per dag aangebracht, daarna werd de frequentie terug gebracht naar 1 keer per week. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 59,4 jaar (range 30-92 jaar De follow-up duur was gemiddeld 56 maanden (range 2-228 maanden). Bij alle patiënten waren de klinische symptomen na 3 maanden verminderd. Bij 45 (54%) patiënten was er sprake van complete remissie. De cumulatieve incidentie voor complete remissie was na 3 jaar 32% (95% confidence interval (CI), 20-43%), na 6 jaar 58% (95%CI, 45-70%). De geschatte cumulatieve incidentie van complete remissie na 3 jaar bij patiënten jonger dan 50 jaar was 72%, bij patiënten tussen de 50 en jaar 70 jaar was 23%, en geen enkele patiënt ouder dan 70 jaar had complete remissie. De duur van de behandeling was niet significant voor de kans op terugval.

15 Kiss e.a. (2001) behandelden in een dubbel-blind, placebo-gecontroleerde trial 40 jongens met lichen sclerosus tussen 5 en 15 jaar met een lokaal corticosteroïd, dan wel een placebozalf. 17 jongens kregen mometasonfurooat-zalf; bij 7 verbeterde de aandoening en bij 10 trad geen verandering op na follow up van 5 weken; 16 kregen placebozalf van wie 5 verslechterden en 11 geen verandering toonden. Circumcisie volgde bij alle patiënten.

20 Conclusies

	Topicale potente en ultrapotente corticosteroïden zijn effectief bij lichen sclerosus.
Niveau 2	A <i>Chi 2011</i> B <i>Bracco, 1993; Diakomanolis, 2002</i> C <i>Dalziel, 1993; Garzon, 1999; Renaud-Vilmer 2004</i> D <i>Expert opinion</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat mometasonfurooat effectief is bij de behandeling van lichen sclerosus. C <i>Kiss 2001, Cattaneo, 2003</i>
-----------------	---

Niveau 3	Bij kinderen zijn diverse ultrapotente corticosteroïden toegepast. De onderzochte middelen leken alle even effectief C <i>Garzon, 1999</i>
-----------------	---

Overwegingen

25 Een corticosteroïd-houdende zalf of crème uit klasse 4 (bijvoorbeeld clobetasolpropionaat 0,05%) vormt de eerste keus bij de behandeling van lichen sclerosus. Soms is een klasse 3 dermatosteroid (bijvoorbeeld fluticasonpropionaat 0,05) toereikend. Bij aanwezigheid van erosies en/of fissuren is toevoeging van 3% lidocaïne te overwegen. Het epitheel van de vulva is redelijk goed bestand tegen deze potente corticosteroïden. Ze geven doorgaans snel (dat wil zeggen binnen enkele dagen)

30 vermindering van jeuk en pijn. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor minder sterk werkende corticosteroïden in de behandeling van lichen sclerosus, zoals bijvoorbeeld hydrocortison- of triamcinoloncrème. Het is dus aan te raden om bij lichen sclerosus te beginnen met een klasse 4 (of eventueel klasse 3) corticosteroïd. In behaard gebied wordt crème vaak verkozen boven zalf, omdat crème hier beter uit te smeren is dan zalf. Zalf is in het algemeen echter effectiever dan crème,

35 vanwege het occlusieve karakter, waardoor het corticosteroïd dieper doordringt in de huid Afhankelijk van de ernst van de aandoening wordt een bepaald smeer-regime voorgeschreven. Een voorbeeld is 1-2 dd gedurende 1 maand, waarna afbouwen tot 4 dagen per week gedurende 1 maand, om daarna te stoppen. Zodra de klachten terugkeren wordt opnieuw gestart, op geleide van het klinische beeld. Jeuk is hierbij de belangrijkste klinische parameter. Een onderhoudsdosering van 1-2 maal per week kan

worden overwogen. Het hiervoor genoemde voorbeeld is expert-based omdat er op dit moment geen goed wetenschappelijk bewijs beschikbaar is (in de bovengenoemde studies worden verschillende behandelingschema's genoemd). Uiteraard kan van dit behandelingschema worden afgeweken; het belangrijkste is dat het behandelingschema niet te ingewikkeld is.

5

Aanbevelingen

Ultrapotente (klasse IV) corticosteroïden vormen de eerste keus bij behandeling van lichen sclerosus.

10 Literatuur

- Cattaneo A, De MA, Botti E, Sonni L, Carli P, Taddei GL. Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosus. *J Reprod Med* 2003; 48: 444-8.
- Dalziel KL, Wojnarowska F. Long-term control of vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. *J Reprod Med* 1993; 38: 25-7.
- 15 • Diakomanolis ES, Haidopoulos D, Syndos M, Rodolakis A, Stefanidis K, Chatzipapas J, et al. Vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women: a comparative study for treating advanced disease with clobetasol propionate 0.05%. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 519-22.
- Garzon MC, Paller AS. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of childhood genital lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 1999; 135: 525-8.
- 20 • Kiss A, Csontai A, Pirót L, Nyirády P, Merksz M, Király L. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J Urol.* 2001; 165: 219-20.
- Mazdisnian F, Degregorio F, Mazdisnian F, Palmieri A. Intralesional injection of triamcinolon in the treatment of lichen sclerosus. *J Reprod Med* 1999; 44: 332-4.
- 25 • Simonart T, Lahaye M, Simonart J-M. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease.
- Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus, effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Ach dermatol* 2004; vol 140:709-712.
- 30 • Chi C, Kirtschig G, Wojnarowska F et al: Systematic review of topical interventions for genital lichen sclerosus. *British Journal of Dermatology* 2011;165:39-40
- Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Dec 7;12

35 Tacrolimus

Tacrolimus 0,1% zalf remt de signaaltransductie-route die betrokken is bij de activatie van T-cellen en remt hierdoor het ontstekingsproces.

Samenvatting van de literatuur

- 40 Uit de literatuurselectie kwam één artikel naar voren over de behandeling van lichen sclerosus met tacrolimus (Hengge, 2006). In dit onderzoek werden 84 patiënten met anogenitale of extragenitale lichen sclerosus geïnccludeerd. Voor de behandeling werd een anamnese bij patiënten afgenomen en werd lichamelijk onderzoek gedaan. De behandeling duurde zestien weken en bestond uit tweemaal daagse applicatie van 0,1% tacrolimus zalf. Indien langere behandeling gewenst was, werd deze
- 45 verlengd tot 24 weken. Evaluaties vonden plaats op week 4, 8, 12, 16, 20 en 24 van de behandeling en na één, drie en achttien maanden na beëindiging van de behandeling. Evaluatie vond plaats op basis van symptomen, klinische beoordeling en foto's. De studiepopulatie bestond uit 52 vrouwen (inclusief drie meisjes) en 32 mannen. De gemiddelde leeftijd was 59 jaar (range 5-82 jaar). Gemiddeld hadden de patiënten 5,8 jaar klachten van lichen sclerosus (range 1-23 jaar). Genitale lichen sclerosus kwam
- 50 voor bij 98% van de patiënten, anale lichen sclerosus bij 17% en extragenitale lichen sclerosus bij 6%.

5 Aan het einde van de behandeling konden 70 patiënten geëvalueerd worden (6 lost-to-follow-up, 2
stopten de behandeling vanwege chirurgie, 4 stopten vanwege progressieve ziekte, 1 stopte vanwege
pijn en 1 patiënt werd geëxcludeerd vanwege non-compliance). Van deze evalueerbare patiënten koos
81% ervoor de behandeling tot 24 weken te continueren. Langdurige follow-up gegevens (18
10 maanden) werden verkregen van 60% van deze patiënten. Na 16 weken behandeling had 16%
complete respons, 49% partiële respons, 19% geen verandering en 2% progressieve ziekte. Bij de
evaluatie na 24 weken had 43% complete respons, 34% partiële respons, 19% geen verandering en 4%
15 progressieve ziekte. Het gemiddelde oppervlakte aangedane huid daalde na 16 weken behandeling van
13,6 cm² naar 8,4 cm² (p < 0,01). Drie maanden na behandeling was dit gemiddeld 7,0 cm². Patiënten
ervoeren na behandeling minder symptomen. Gedurende de follow-up van drie maanden keerde de
ziekte bij 3 patiënten (9%) terug. Bij een follow-up van achttien maanden bij een geselecteerde
populatie (n=42) had 67% geen actieve ziekte na behandeling, 19% een partiële respons en 10% geen
verandering. Bijwerkingen bij de behandeling zijn goed in kaart gebracht, zo had 25% last van
branderigheid, 20% van etsing, 13% van erytheem en 7% van pijn. Twee patiënten trokken zich
vanwege bijwerkingen (pijn en etsing) terug uit de studie. In vergelijking met eerder voor dit evidence
rapport beoordeelde studies is dit een relatief groot onderzoek, met een behoorlijk aantal patiënten. Er
is echter geen sprake van vergelijking met andere behandelingen.

Pimecrolimus

20 Pimecrolimus is een ascomycine macrolactam derivaat. Onder laboratorium omstandigheden werkt het
als remmer van calcineurine. De activatie van T-cellen en de productie van inflammatoire cytokines
wordt geremd.

Samenvatting van de literatuur

25 In een Cochrane review kwam naar voren dat pimecrolimus crème even effectief is als clobetasol
propionaat in het verminderen van symptomen, maar het is minder effectief in verbeteren van het
algeheel klinisch beeld (Chi 2011).
Twee van de geselecteerde artikelen gingen over de behandeling van lichen sclerosus met
pimecrolimus (Nissi, 2007; Oskay, 2006).
30 In een pilotonderzoek analyseerden Nissi et al. de werkzaamheid en veiligheid van behandeling van
vrouwen met ernstige lichen sclerosus met pimecrolimus crème (Nissi, 2007). De gemiddelde leeftijd
van deze vrouwen was 61,2 jaar (range 42-79 jaar). Van alle patiënten was 66% postmenopausaal.
Voor en na behandeling werden de vrouwen onderzocht op de aanwezigheid van witte plaques en
ulceraties en ook werden symptomen geïnventariseerd. De behandeling bestond uit tweemaal daagse
35 applicatie van pimecrolimus crème op de laesies totdat de patiënten asymptomatisch waren. Van de 29
patiënten die geïncludeerd werden, vielen er drie uit, waarvan twee vanwege bijwerkingen en één
vanwege onvoldoende behandelresultaat. Bij de start van de studie had 15% van de patiënten alleen
witte plaques en 85% ulceraties en witte plaques. Na twee maanden behandeling had 35% van de
patiënten complete remissie (klinische gedefinieerd op basis van afwezigheid van plaques en
40 ulceraties, had 30% alleen witte plaques en 35% ulceraties en witte plaques. Na zes maanden follow-
up was dit respectievelijk 42%, 42% en 16%. Verschillende patiënten bleken naast de behandeling in
het onderzoek, ook nog lokale corticosteroiden te hebben gebruikt. Dat, en ook het ontbreken van een
behandeling waarmee is vergeleken, maakt de resultaten van dit onderzoek mogelijk onbetrouwbaar.
45 De behandeling van lichen sclerosus bij postmenopauzale vrouwen met pimecrolimus crème werd
eveneens onderzocht door Oskay et al (Oskay, 2006). In dit onderzoek werden zestien vrouwen
behandeld met 1% pimecrolimus crème tweemaal daags gedurende drie maanden. Daarna gebruikten
zij de crème naar eigen wens (derhalve bij klachten). Voor en na behandeling en bij follow-up na
twaalf maanden werden symptomen en klinische kenmerken onderzocht. Ook werd de uitgebreidheid
van de aandoening in kaart gebracht. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 61 jaar (range 46-75
50 jaar). Gemiddeld hadden de vrouwen 8,5 maand klachten (range 3-18 maanden). De totale
symptoomscore (cumulatief over alle patiënten) daalde van 130 (range individueel 3-12) voor de
behandeling tot 43 (range individueel 0-4) na de behandeling (p < 0,004). De totale klinische score
daalde van 95,5 (range individueel 2,5-12) voor de behandeling naar 40 (range individueel 1-5) na de
behandeling (p < 0,0004). Na behandeling bereikte 69% complete remissie, 25% partiële remissie en
55 4% geen respons. Bij follow-up na 12 maanden had 44% complete remissie. Bij vier patiënten trad een

terugkeer van de ziekte op, die opnieuw succesvol behandeld werd. In de eerste behandelweek werden relatief veel milde bijwerkingen geconstateerd, met name een branderig gevoel. Ook bij deze studie is het een omissie dat er geen groep is met wie de behandelde groep is vergeleken. Ook geldt voor deze studie eveneens dat het aantal geïncludeerde patiënten erg laag is.

5

Conclusies

Niveau 3	In de beperkt aanwezige literatuur zijn er aanwijzingen dat pimecrolimus effectief kan zijn bij lichen sclerosus. <i>C Nissi, 2007; Oskay, 2006</i>
-----------------	--

Niveau 3	In de beperkt aanwezige literatuur zijn er aanwijzingen dat tacrolimus effectief kan zijn bij lichen sclerosus. <i>C Hengge, 2006</i>
-----------------	--

Overwegingen

10 Voordeel van tacrolimus en pimecrolimus is dat het niet de bijwerkingen kent van langdurig corticosteroid-gebruik, zoals atrofie van de huid. Een nadeel van tacrolimus is, dat het vooral kort na het opbrengen een brandend gevoel geeft. Ook zijn de bijwerkingen op de langere termijn van dit sterk werkende immuun-suppressieve middel nog onvoldoende bekend.

15 Aanbevelingen

Tacrolimus en pimecrolimus behoren niet tot de standaardbehandeling van lichen sclerosus. In therapieresistente gevallen zijn dit echter wel middelen die men kan overwegen

Literatuur

- 20 • Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1021-8.
- Nissi R, Eriksen H, Risteli J, Niemimaa M. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosus. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 63: 151-4.
- 25 • Oskay T, Sezer HK, Genc C, Kutluay L. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women. *Int J Dermatol* 2007; 46: 527-32.

Tretinoïne

30 Het is een carbonzuur van retinol (vitamine A1). De werking berust waarschijnlijk op het veroorzaken van ontstekingsachtige veranderingen in de epidermis en het follikelepitheel waardoor versnelde productie van hoorncellen ontstaat, die tevens een minder sterke binding met elkaar hebben.

Samenvatting van de literatuur

35 Uit de literatuurselectie kwam één artikel naar voren over de behandeling van lichen sclerosus met tretinoïne crème (Virgili, 1995). In dit open, ongecontroleerde, onderzoek werden 22 vrouwen met vulvaire lichen sclerosus geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 59,5 jaar (range 39-74 jaar) en de patiënten hadden gemiddeld 71 maanden (range 2-360 maanden) klachten. Topicale 0,025% tretinoïne crème werd eenmaal daags vijf dagen per week gedurende een jaar aangebracht. Na een jaar behandeling was er verbetering in de symptomen: 76% van de patiënten met jeuk als klacht was hiervan af, terwijl 19% verbetering bemerkte. 75% had geen last meer van branderigheid en 78% had geen pijn meer bij geslachtsgemeenschap (11% had verminder van klachten). Ook de klinische scores waren verbeterd: 58% van de patiënten met hyperkeratose had een complete remissie, als ook 40 21% een partiële remissie. Van de patiënten met sclerose had 5% een complete en 35% een partiële remissie en van de patiënten met een geschaafde huid was 50% compleet en 25% gedeeltelijk genezen.

Conclusies

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs waaruit blijkt dat langdurige behandeling met tretinoïne effectief is bij lichen sclerosus. <i>C Virgili, 1995</i>
-----------------	--

Overwegingen

- 5 Deze studie is niet vergelijkend, ook niet met een groep die niet behandeld werd, zodat het onmogelijk is het 'netto' effect van deze behandeling in kaart te brengen. Verder is er sprake van een relatief kleine groep patiënten in de studie met bovendien een selectieve follow-up na de behandeling.

Literatuur

- 10 • Virgili A, Corazza M, Bianchi A, Mollica G, Califano A. Open study of 0,025% tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosus. One year of therapy. *J Reprod Med* 1995; 40: 614-8.

Testosteron

- 15 Op basis van een in het verleden gepostuleerde gedachte dat lichen sclerosus mogelijk een hormonaal gevoelige aandoening is, zijn voornamelijk bij vrouwen verschillende studies verricht met progestagenen en testosteronpropionaat bevattende externa. Maar in verband met de bijwerkingen worden beide middelen niet meer gebruikt in de behandeling van lichen sclerosus.

Samenvatting van de literatuur

- 20 In 1989 verscheen het artikel van Ayhan et al., waarbij 23 patiënten met lichen sclerosus een initiële behandeling met testosteron kregen (Ayhan, 1989). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 54,4 jaar (range 38-70 jaar) en alle patiënten waren vrouw. Van alle patiënten presenteerden er zich 20 met vulvaire pruritus, 6 met vulvaire atrofie, 2 patiënten hadden andere huiddefecten en drie patiënten waren symptoomvrij. Bij 21 patiënten werd de behandeling met testosteron (tweemaal daags applicatie
- 25 2% testosteron propionaat, tenminste 6 weken) toegepast. Na zes weken was 87,7% van de patiënten in remissie (20/23). Na follow-up van drie jaar bleken drie patiënten nog steeds symptoomvrij. Door twee patiënten werden androgynе bijwerkingen van de testosteronmedicatie gemeld.
- 30 Bracco et al. rapporteerden in 1993 over de histologische effecten van verschillende topicale behandelingen van vulvaire lichen sclerosus (Bracco, 1993). Dit betreft een gerandomiseerde studie onder 79 vrouwen met langdurige bestaande en histologisch bevestigde lichen sclerosus. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 57 jaar (range 27-83), de gemiddelde duur van de ziekte was 33 maanden (range 2-120 maanden). De studie kende vier behandelarmen: testosteron 2% tweemaal daags gedurende 3 maanden, progesteron 2% tweemaal daags gedurende 3 maanden, clobetasol propionaat 0,05% crème tweemaal daags gedurende drie maanden (tweemaal daags gedurende een
- 35 maand, dan dagelijks gedurende twee maanden). De beste respons werd verkregen in de groep die werd behandeld met clobetasol propionaat (75% remissie ten opzichte van 20% in de testosterongroep).
- Joura et al. bestudeerden de kortetermijneffecten van testosteron in de behandeling van vulvaire lichen sclerosus (Joura, 1997). In dit prospectieve niet-vergelijkende onderzoek werden tien
- 40 postmenopauzale vrouwen met lichen sclerosus geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 61,7 jaar (range 50-83 jaar). Gemiddeld hadden zij 21,2 maanden klachten (range 4-60 maanden). Patiënten gebruikten vier weken lang tweemaal daags 1 gram 2% testosteron propionaat (topicaal). Bij negen patiënten verbeterde de eigen gerapporteerde situatie na vier weken behandeling (gemiddelde VAS score van 5,24 naar 2,52; $p = 0,005$). Bij vier van de tien patiënten traden klinische symptomen
- 45 van androgynisme op, zoals een vergrote clitoris, een diepere stem of een sterk vergroot libido.
- In 1994 verscheen de publicatie van Sideri et al., over de resultaten van een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarin de behandeling van vulvaire lichen sclerosus met testosteron (2% testosteron propionaat driemaal daags gedurende twee maanden en dan tweemaal daags tot een jaar behandeling) werd vergeleken met placebo (Sideri, 1994). Hiertoe werden 58
- 50 opeenvolgende patiënten geïncludeerd. Alle patiënten kregen een behandeling met twee weken antibacterieel steroid crème. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 56,5 jaar (range 35-83 jaar).

Van alle vrouwen was 51,7% postmenopauzaal. Na een jaar behandeling rapporteerde 66,6% van de vrouwen in de behandelgroep en 75% in de placebogroep een verbetering (of ze waren symptoomvrij). Bij vier vrouwen in de behandelgroep waren de symptomen verslechterd; zij ervoeren ook dusdanige bijwerkingen dat de behandeling is gestopt. Tussen beide groepen bleek geen statistisch significant verschil waarneembaar.

Tenslotte publiceerden Skierlo et al. in 1987 de resultaten van een vergelijkende studie waarin de behandeling van lichen sclerosus met 2,5% testosteronpropionaat drie- tot viermaal daags gedurende drie tot vier weken (daarna eenmaal daags) werd vergeleken met andere behandeling (Skierlo, 1987). Hiertoe werden 14 patiënten (zeven vrouwen en zeven mannen) gevolgd die met testosteronpropionaat werden behandeld en eveneens veertien patiënten (zeven mannen en zeven vrouwen) die met andere middelen (overwegend corticosteroïden of oestradiol). Bij 12 patiënten in de behandelingsgroep vond een verbetering plaats na 2 tot 12 maanden. Bij 3 patiënten in de controlegroep was dat het geval, na 12 tot 15 maanden.

In de studie van Cattaneo et al. werd gekeken naar onderhoudsbehandeling van lichen sclerosus met testosteron (Cattaneo, 1996). In deze studie werden 32 patiënten met vulvaire lichen sclerosus opgenomen. De gemiddelde leeftijd van deze vrouwen was 60 jaar (range 28-85). De meerderheid (87,5%) was postmenopausaal. Alle patiënten werden in het eerste deel van de studie behandeld met 0,5% clobetasol crème tweemaal daags gedurende vier weken, eenmaal daags gedurende acht weken en daarna tweemaal per week gedurende twaalf weken. Na 24 weken werden symptomen, klinische kenmerken en histologie geëvalueerd. Daarna werden de patiënten gerandomiseerd verdeeld over twee groepen. De eerste groep werd behandeld met 2% testosteron propionaat en de tweede groep met een placebo. Aan het einde van de behandeling bleek een verslechtering van de symptomen te zijn opgetreden (stijging cumulatieve score van 6 naar 23, $p < 0,05$). In de groep die met het placebo werd behandeld rapporteerden 3 patiënten een verbetering van de symptomen en klaagden 3 patiënten over terugkeer van de ziekte. Er werd geen statistisch significant verschil aangetoond. Patiënten in de placebogroep hadden significant minder symptomen na behandeling dan patiënten in de behandelgroep met testosteron ($p < 0,01$).

Progesteron

In verband met de bijwerkingen wordt progesteron niet meer gebruikt in de behandeling van lichen sclerosus.

Leone et al. beschreven in 1993 de effecten van progesteron op de epidermis bij vrouwen met vulvaire lichen sclerosus (Leone, 1993). In dit onderzoek werden dertig patiënten met lichen sclerosus geïncubeerd en gerandomiseerd verdeeld over twee groepen. De eerste groep van vijftien patiënten werd behandeld met 2,5% progesteron crème eenmaal daags gedurende één maand en vervolgens driemaal per week gedurende vijf maanden. De andere groep werd volgens hetzelfde behandelingschema behandeld, maar dan met vaseline. Bij behandeling met progesteron verbeterden de symptomen na behandeling bij 14 patiënten en was er geen verandering in 1 patiënt. Bij behandeling met vaseline verbeterden de symptomen bij 5 patiënten, was er geen verandering bij 5 patiënten en verslechterden de symptomen bij 5 patiënten.

Conclusies

	De behandeling van lichen sclerosus met testosteronpropionaat is niet effectief en dient bij vrouwen als obsoleet te worden beschouwd, met name vanwege het potentiële risico op irreversibele virilisatie verschijnselen.
Niveau 2	A2 <i>Sideri, 1994</i> B <i>Bracco, 1993; Cattaneo, 1996</i> C <i>Skierlo, 1987; Ayhan, 1989; Paslin, 1991; Paslin, 1996; Joura, 1997</i>

Conclusies

	Er is onvoldoende bewijs waaruit blijkt dat progesteronbehandeling effectief is bij lichen sclerosus.
Niveau 3	B <i>Leone, 1993</i>

Overwegingen

Behalve dat de studies met lokaal testosteron en progesteron onvoldoende therapeutisch effect hebben aangetoond, kan behandeling met testosteronpropionaat bij vrouwen aanzienlijke viriliserende effecten hebben, die naar de ervaring van de werkgroepleden en de literatuur niet allemaal reversibel zijn. Beide middelen worden niet meer gebruikt in de behandeling van lichen sclerosus.

Aanbevelingen

Lokale testosteron- en progesteronpreparaten dienen niet te worden voorgeschreven bij de behandeling van lichen sclerosus.

10

Literatuur

- Ayhan A, Urman B, Yuce K, Ayhan A, Gokoz A. Topical testosterone for lichen sclerosus. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 30: 253-5.
- Bracco GLC. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosus: A critical evaluation. *J Reprod Med Obst Gyn* 1993; 38: 37-40.
- Cattaneo A, Carli P, De Marco A, Sonni L, Bracco G, De Magnis A, et al. Testosterone maintenance therapy. Effects on vulvar lichen sclerosus treated with clobetasol propionate. *J Repr Med* 1996; 41: 99-102.
- Joura EA, Zeisler H, Bancher-Todesca D, Sator MO, Schneider B, Gitsch G. Short-term effects of topical testosterone in vulvar lichen sclerosus. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 297-9.
- Leone M, Gerbaldo D, Caldana A, Leone MM, Capitanio GL. Progesterone topically administered influences epidermal growth factor immunoreactivity in vulvar tissue from patients with lichen sclerosus. *Cervix lower fem gen tract* 1993; 11: 25-7.
- Paslin D. Treatment of lichen sclerosus with topical dihydrotestosterone. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1046-9.
- Paslin D. Androgens in the topical treatment of lichen sclerosus. *Int J Dermatol* 1996; 35: 298-301.
- Sideri M, Origoni M, Spinaci L, Ferrari A. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 46: 53-6.
- Skierlo P, Heise H. (Testosterone propionate ointment--a therapeutic trial in lichen sclerosus et atrophicus). *Hautarzt* 1987; 38: 295-7.

Chirurgie

35 MANNEN

Samenvatting van de literatuur

In het retrospectieve multicenter onderzoek van Kulkarni et al. (Kulkarni, 2009) werd het resultaat van chirurgische behandeling van genitale en urethrale lichen sclerosus bij mannen onderzocht. Hiertoe werden de dossiers van 215 patiënten (gemiddelde leeftijd 50 jaar, range 11-85 jaar) uit twee urologische klinieken onderzocht. De meeste patiënten hadden reeds eerder chirurgisch ingrijpen vanwege lichen sclerosus ondergaan. Er werden, afhankelijk van de ernst verschillende chirurgische technieken toegepast (circumcisie, meatotomie, urethroplastiek en urethrostomie). De gemiddelde follow-up na chirurgie was 56 maanden (range: 12-170 maanden). Na deze follow-up had 87% geen last meer van de lichen sclerosus. Het slagingspercentage was 100% bij circumcisie (bij afwijkingen gelokaliseerd op preputium), de combinatie circumcisie en meatotomie en de zogenoemde 'one-stage' urethroplastiek. Dit onderzoek betreft een niet-vergelijkende retrospectieve studie. Bevestiging van de resultaten in meer gecontroleerd onderzoek is belangrijk om een harde conclusie te kunnen trekken.

Pugliese et al. (Pugliese, 2007) hebben een literatuurreview geschreven over de behandeling van lichen sclerosus. Bij mannen ligt de focus van de behandeling voornamelijk op het opheffen danwel voorkomen van een obstructieve urethrale strictuur, pijnlijke erectie en/of pijnlijke geslachtsgemeenschap. In dit artikel wordt de voorkeur uitgesproken om bij de behandeling te beginnen met medicijnen en minimaal invasieve chirurgie voordat wordt overgegaan naar uitgebreide reconstructies. Voorbeelden van chirurgische ingrepen zijn; circumcisie, meatoplastiek en urethra reconstruactie. De chirurgische ingrepen dienen te gebeuren in een gespecialiseerd centrum met ervaring in deze ingrepen.

In Mundy et al. wordt de behandeling van urethra stricturen besproken. Lichen sclerosus is de meest voorkomende identificeerbare oorzaak van penis stricturen bij jonge patiënten. Behandelingen die kunnen worden overwogen bij stricturen zijn; dilatatie van de urethra of urethroplastiek.

Steffens et al bespreekt de behandeling van een meatus stenose met behulp van een transplantaat van de buccale mucosa. Wanneer men een operatieve ingreep bij een meatus stenose overweegt, moet men rekening houden met functionele en cosmetische aspecten. Idealiter wordt de stenose blijvend opgeheven en behoudt de patient een goede plasfunctie zonder te sproeien (Steffens et al 2010).

VROUWEN

20 Reconstructieve ingrepen

Fenton plastiek

De procedure volgens Fenton kan plaatsvinden onder lokale anesthesie. Bij deze methode worden defecten aan achterste commissuur en perineum hersteld.,

25 *Ingrepen aan het achterste vestibulum*

Het vestibulum kan door de lichen sclerosus zijn vernauwd, zodat coitus niet mogelijk is.

De ingreep begint met het verwijderen van een omgekeerde driehoek uit het perineum. De basis van de driehoek is de overgang van de mucosa van het dorsale vestibulum naar de huid van het perineum.

30 De incisie gaat naar lateraal niet voorbij het niveau van de opening van de klier van Bartholin. De punt van de driehoek ligt midperineaal of iets daaraan voorbij naar dorsaal (richting anus). Na excisie van deze driehoek wordt de mucosa van het dorsale vestibulum los gemaakt van de onderlaag en in twee Allis klemmen gevat. Vervolgens wordt de distale achterwand van de vagina los gemaakt van de onderlaag c.q. het rectum. De ondermijning gaat tot een niveau van 4-5 cm van de hymenaalring.

35 Hierna wordt de distale achterwand zowel links als rechts 1,5 cm paramediaan overlans gesneden over een lengte van 4 cm. Aan de Allis klemmen wordt nu het lapje vagina met een breedte van 3 cm naar buiten getrokken. Het stukje mucosa van het dorsale vestibulum, waarop de Allis klemmen staan, wordt nu dwars afgesneden. De vaginawand wordt met Vicryl 3x0 gehecht tegen de rand van de perineale huid.(Paniel *et al* 1984, Paniel 1999) De ingreep is succesvol bij 85-90% van de patiënten met dyspareunie bij lichen sclerosus.(Rouzier *et al* 2002)

40 In het dorsale vestibulum ontstaat gemakkelijk een fissuur, of er nu wel of geen vernauwing van de introitus is. De operatie gaat volgens de lijnen van de verwijdingsplastiek, maar is in omvang beperkter als er geen vernauwing van de introitus is. De fissuur wordt in overlangse richting uit het epitheel gesneden met een marge van enkele millimeters gezond weefsel. Het littekenweefsel direct onder en naast de fissuur wordt meeverwijderd. De huid of mucosa in de directe omgeving wordt over 45 1-2 cm ondermijnd, waarna de wond in dwarse richting wordt gesloten.(Kennedy *et al* 2005)

Ingrepen aan het voorste vestibulum

50 Bij lichen sclerosus kunnen de linker en rechter helft vanuit de mediaanlijn met elkaar verkleven. Deze verkleving draagt bij aan de vernauwing van de introitus. (Breech 2000) Een operatie met verwijdering van het aangedane epitheel kan een oplossing zijn (De Valera 1967).

Vrijleggen van de clitoris

Het bedekken van de clitoris door de verkleefde labia minora hoeft het orgasme niet te belemmeren. Indien er toch een uitgesproken wens tot het vrijleggen van de clitoris bestaat of er regelmatig infecties ontstaan onder een bijna volledig afgedekte clitoris kan er een indicatie zijn voor chirurgische behandeling. (Goldstein *et al*, 2007; Ostrzenski 2010).

5

Peri-operatieve zorg

Voorafgaande aan de operatie wordt de huid met lichen sclerosus in optimale conditie gebracht of gehouden met de gebruikelijke maatregelen. Na de operatie wordt daar gewoon mee doorgedaan. Oppervlakkige excoriaties en defecten zijn geen contra-indicatie voor de ingreep.

10

Patiënten met lichen sclerosus kunnen overactieve bekkenbodemspieren ontwikkelen. Het aanspannen van de bekkenbodemspieren draagt bij aan vernauwing van de introitus vaginae en dit geeft bij penetratie mechanische frictie met eventuele beschadiging van de huid. Voorafgaande aan de operatie wordt daarom de beheersing van de bekkenbodermusculatuur onderzocht en zo nodig behandeld, eventueel door (verwijzing naar) een geregistreerd bekkenfysiotherapeut.

15

Patiënten in de postmenopauze kunnen pre-operatief dagelijks een tablet estriol van 1 mg of een vaginale zetpil (eitje) estriol van 0,5 mg nemen vanaf vier weken vóór de operatiedatum. De vaginawand wordt daardoor steviger en scheurt minder gemakkelijk.

20

Vanaf drie weken post- operatief kan de patiënt oefenen met pelotes van oplopende diameter. Als de pelote met de grootste diameter (37 mm) gemakkelijk kan worden ingebracht, is coïtus meestal mogelijk. Geadviseerd wordt om met coïtus te wachten tot 6 weken na de ingreep.

25

Seksuologische begeleiding

Er is veel voor te zeggen dat elke patiënte (en eventuele partner) voorafgaande aan de operatie een bezoek brengt aan een geregistreerde seksuoloog. Voor seksuele revalidatie is soms meer dan alleen een operatie nodig. De lichen sclerosus kan aanleiding zijn geweest voor secundair reflectoire vaginale bekkenbodemspieractiviteit (ook wel secundair vaginisme genoemd), meer gegeneraliseerde bekkenbodemoveractiviteit, opwindingsstoornissen, verminderd seksueel verlangen of zelfs seksuele weerzin. Met een operatie zijn niet automatisch de psychische belemmeringen opgeheven. De lichen sclerosus kan zijn weerslag hebben gehad op de partnerrelatie in het algemeen, depressieve gevoelens hebben losgemaakt, etc. Het seksuologische consult zal kunnen bijdragen aan een reëel verwachtingspatroon over het effect van een operatie, en daarmee aan het succes ervan.

30

35

Conclusies

Niveau 3	Chirurgisch ingrijpen bij (ernstige) genitale en/of urethrale lichen sclerosus kan noodzakelijk zijn. Dit dient bij voorkeur te gebeuren in een centrum met chirurgische ervaring met lichen sclerosus patiënten. <i>C Kulkarni, 2009</i>
-----------------	--

Overwegingen

Operatieve ingrepen zijn bij sommige patiënten met lichen sclerosus geïndiceerd. Aan een operatie moet worden gedacht als de klachten van lichen sclerosus medicamenteus of anderszins niet goed onder controle te krijgen zijn en bij plasklachten.

40

Door voortschrijden van de ziekte kan het effect van de plastiek na verloop van tijd teniet gedaan worden. Dit maakt soms een nieuwe chirurgische ingreep noodzakelijk.

Aanbevelingen

Bij ernstige dyspareunie ten gevolge van vernauwing van de introitus kan chirurgie worden overwogen.

45

Bij ernstige phimosis kan chirurgie worden overwogen. Indien de phimosis niet wordt opgeheven door lokale behandeling metcorticosteroiden klasse 3 of 4 en masseren van het preputium is circumcisie

aangewezen.

Bij chirurgisch ingrijpen dient een preoperatief consult bij een geregistreerd seksuoloog en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut te worden overwogen.

Literatuur

- 5
- Abramov Y, Elchalal U, Abramov D, Goldfarb A, Schenker JG. Surgical treatment of vulvar lichen sclerosus. *Obstet Gynecol Survey* 1996; 51: 193-199.
 - Mering JH. A surgical approach to intractable pruritus vulvae. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 64: 619-627.
 - Mering JH. Some further observations on wide skin undercutting for intractable pruritus vulvae. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 71: 386-390.
 - Rettenmaier MA, Braly PS, Roberts WS, Berman ML, Disaia PJ. Treatment of cutaneous vulvar lesions with skinning vulvectomy. *J Reprod Med* 1985; 30: 478-480.
 - Rojavin Y. The surgical management of vulvar lichen sclerosus refractory to medical management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61: 848-849.
 - Paniel B-J. Surgical procedures in benign vulval disease. In: *The vulva* 2nd ed (Ridley CM, Neill SM, eds). Oxford: Blackwell Science, 1999: 277-291.
 - Paniel B-J, Truc JB, Robichez B, Poitout Ph. Vulvo-périnéoplastie. *Presse Méd* 1984; 13: 1895-1898.
 - Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, Pelisse M, Moyal-Baracco M, Paniel B-J. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 49-52.
 - Breech LL, Laufer MR. Surgicel in the management of labial and clitoral hood adhesions in adolescents with lichen sclerosus. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000; 13: 21-22. De Valera R. Radical vulvectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101: 78-83.
 - Goldstein AT, Burrows LJ. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 126.e1-126.e4.
 - Ostrzenski A. A new, hydrodissection with reverse V-plasty technique for the buried clitoris associated with lichen sclerosus. *J Gynecol Surg* 2010; 26: 41-48.
 - Kennedy CM, Dewdney S, Galask RP. Vulvar granuloma fissuratum: a description of fissuring of the posterior fourchette and the repair. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1018-1023.
 - Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D, Mirri F, Lazzeri M. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur Urol* 2009; 55: 945-54.
 - Steffens JA, Anheuser P, Treiyeer AE, Reisch B and Malone PR. Plastic meatotomy for pure meatal stenosis in patients with lichen sclerosus. *BJUI* 2010 105; 568-572
 - Pugliese JM, Morey AF and Peterson AC. Lichen Sclerosus: Review of the Literature and Current Recommendations for Management *Urol* 2007 178;2268-2276
 - Mundy A, Andrich DE: Urethral strictures: review article. *BJUI* 2010 107:6-26

40

Cryochirurgie

Samenvatting van de literatuur

45 Twee van de geselecteerde artikelen beschreven de effecten van cryochirurgie bij lichen sclerosus (Kastner, 2003; Stücker, 2005). Kastner et al. beschreven in 2003 de resultaten van een cohortonderzoek, waarin negen meisjes (5-15 jaar, gemiddeld 9 jaar) en 22 vrouwen (33-74 jaar, gemiddeld 54 jaar) met lichen sclerosus atrophicus van de vulva werden behandeld met behulp van cryochirurgie onder volledige narcose. Hierbij werd het gehele aangedane gebied met één vriescyclus gedurende 4-8 seconden behandeld. Na cryochirurgische behandeling kregen de patiënten
50 desinfecterende baden en naar behoefte paracetamol als pijnstilling. Alle patiënten hadden atrofie met typerende witte verkleuring van de vulva, soms met uitbreiding naar overig gebied. De meisjes hadden

5 voor hun cryochirurgische behandeling gemiddeld 16 maanden last van hun ziekte; bij de vrouwen was dit gemiddeld 68 maanden. De meest gehoorde klacht voor behandeling was jeuk en pijn. De cryochirurgische behandeling slaagde in alle gevallen, dat wil zeggen dat in alle gevallen er
 10 blaarvorming optrad, gedeeltelijk met oedeem van de vulva. De follow-up vond plaats tussen 1 en 69 maanden. Van 17 van de 31 patiënten werden follow-up gegevens verkregen. Bij 16 patiënten was duidelijke verbetering opgetreden. Bij geen van de patiënten was na de behandeling nog sprake van scleroserende huid en ook waren er geen secundaire huidveranderingen en bloedingen meer. Jeuk en pijn waren bij de meeste patiënten volledige verdwenen, dan wel sterk verminderd. Bij twee meisjes trad na vier en twaalf maanden een recidief op, dat opnieuw met cryochirurgie behandeld werd. Deze
 15 tweede behandeling bleek in beide gevallen succesvol. Ook bij drie vrouwen vond herbehandeling plaats. Twee vrouwen ondergingen zelfs een derde cryochirurgische behandeling, alvorens een succesvol resultaat bereikt werd. Dit onderzoek betreft een niet-vergelijkend cohortonderzoek met een beperkt aantal patiënten, met bovendien veel uitval in de follow-up. Het is niet bekend waarom van veel patiënten geen follow-up data beschikbaar zijn; selectieve uitval is hierdoor goed mogelijk. De resultaten van dit onderzoek moeten daarom met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Het tweede artikel betrof het onderzoek van Stücker et al. over de objectieve en subjectieve effectiviteit van cryochirurgie bij reeds eerder behandelde en therapieresistente vulvaire en anogenitale lichen sclerosus (Stücker, 2005). Dit betreft een retrospectieve cohortstudie, waarin 22 vrouwen
 20 werden geïncludeerd die met cryochirurgie behandeld waren. Naast cryochirurgie werden deze patiënten ook behandeld met een intralesionale steroidinjectie. Na de behandeling vond wondverzorging met vaseline en een antiseptisch middel plaats en kregen patiënten naar behoefte paracetamol. Voor de behandeling werden histologische bipten verkregen en patiënten werden voor en na de behandeling bevraagd naar pijn en jeuk. Hierbij werd een VAS-schaal gebruikt. Het effect van de cryochirurgische behandeling werd met een speciaal daartoe ontwikkelde vragenlijst
 25 uitgevraagd en ook werd de ‘dermatologische kwaliteit van leven’ bepaald. De gemiddelde leeftijd bij follow-up van de participanten was 65,3 jaar (range 42-85 jaar). Gemiddeld hadden vrouwen 7,3 jaar lichen sclerosus voor de behandeling. De gemiddelde follow-up tijd was 27,8 maanden. Bij 14 van de 22 patiënten kwam de lichen sclerosus terug, gemiddeld 11,7 maanden na de behandeling. De onderzochte vrouwen zouden de cryochirurgische behandeling matig tot niet aanbevelen als
 30 behandeling voor lichen sclerosus. De redenen hiervoor waren een langdurige hersteltijd na de behandeling en een korte symptoomvrije periode na behandeling. Jeuk en pijn waren significant verminderd na cryochirurgie. Net als bij de vorige studie (die overigens in hetzelfde centrum is gedaan; mogelijk is er zelfs overlap in patiënten, maar dat blijkt niet duidelijk uit de artikelen) is ook dit een niet-vergelijkende studie. De opzet is retrospectief, er is een veelheid aan resultaten genoemd,
 35 waarbij niet duidelijk is of dit tevoren systematisch is opgezet. De range in follow-up is groot en bij sommige vrouwen is de follow-up erg kort; mogelijk te kort om de definitieve resultaten in kaart te kunnen brengen.

40 August e.a behandelden 12 vrouwen met lichen sclerosus met cryochirurgie. Bij 8 van de 12 verbeterden het beeld en verdwenen de jeukklachten. Bij 6 van de 12 was dat drie jaar later nog steeds zo. Bij één patiënt ging lichen sclerosus over in een plaveiselcelcarcinoom.

Conclusies

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs waaruit blijkt dat cryochirurgie effectief is bij ernstige therapieresistente vulvaire en anogenitale lichen sclerosus. C August 1980; Kastner, 2003; Stücker, 2005
-----------------	---

45 **Overwegingen**
 Cryochirurgie is een moeilijk te beheersen destructieve therapie en het moet plaatsvinden onder algehele anaesthesie.

Literatuur

- Kastner U, Altmeyer P. Cryosurgery--the last resort or a surgical alternative in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva (LSAV). *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 206-11.
- Stücker M, Grape J, Bechara FG, Hoffmann K, Altmeyer P. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings. *Dermatology* 2005; 210: 218-22.
- August PJ, Milward TM. Cryosurgery in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva. *Br J Dermatol.* 1980 Dec;103(6):667-70.

10 **Fotodynamische therapie**

Samenvatting van de literatuur

In de literatuurselectie waren vier artikelen opgenomen over de effectiviteit van fotodynamische therapie bij lichen sclerosus (Beattie, 2006; Hillemans, 1999; Nistico, 2009; Zawislak, 2009).

15 In het onderzoek van Beattie et al. uit 2006 werden 7 patiënten met ernstige genitale lichen sclerosus, die resistent was tegen behandeling met lokale applicatie van corticosteroiden, behandeld met UVA1-therapie (Beattie, 2006). De gemiddelde leeftijd van deze vrouwen was 62 jaar (range 48-78 jaar). Deze patiënten hadden reeds 6 tot 47 jaar last van lichen sclerosus. Twee patiënten werden behandeld met 'whole body' UVA1 therapie vanwege uitgebreide lichen sclerosus. De patiënten werden 15 tot 20 65 maal behandeld met wisselende doseringen, afhankelijk van de tolerantie (die per persoon eerder in kaart was gebracht), gedurende drie tot vijfmaal per week. Het effect van de behandeling werd zowel door de behandelend arts als door de patiënten zelf in kaart gebracht. Bij drie van de zeven patiënten trad matige verbetering op, bij twee patiënten minimale verbetering en bij twee patiënten geen verbetering. De behandeling werd door alle patiënten goed verdragen, hoewel zich bij één patiënt erytheem ontwikkelde, dat overigens spontaan genas. Bij de patiënten die verbetering bemerkten, 25 verslechterde de toestand van twee patiënten na drie maanden en een jaar. Herbehandeling leverde minimale en matige verbetering op. Bij de patiënten die met 'whole body' UVA1 werden behandeld, was het effect van de behandeling op de extragenitale laesies groter dan op de genitale laesies. Dit onderzoek is uitgevoerd bij een zeer beperkt aantal patiënten en bovendien is er geen systematische aanpak. Er is geen sprake van vergelijking met een andere behandeling of geen behandeling, derhalve 30 kan geen valide uitspraak gedaan worden over de interpretatie van de gevonden resultaten. In het onderzoek van Hillemanns et al. werden twaalf vrouwen van gemiddeld 55 jaar (range 24-80 jaar) met vulvaire lichen sclerosus behandeld met PUVA (Hillemanns, 1999). Bij deze vrouwen werd een 5-aminolevulinezuur oplossing in een laag van 10 millimeter op de vulva aangebracht. Na vier tot vijf uur werd vervolgens fotodynamische therapie toegepast met 80J/cm². De therapeutische en 35 toxische effecten werden op de dag van de behandeling, na 6-8 weken en elke drie maanden gemonitord (of bij het optreden van symptomen). Bij patiënten met persisterende pruritus werd een tweede sessie met fotodynamische therapie verricht na 1-3 weken. Pruritus werd door patiënten gerapporteerd op een vierpunts schaal. Negen vrouwen kregen één behandeling met PUVA, bij twee vrouwen werd tweemaal fotodynamische therapie gegeven en bij één vrouw driemaal. Na 6-8 weken 40 follow-up was er een significante vermindering van zelfgerapporteerde symptomen (van gemiddeld 2,6 naar 1,0 op een vierpuntsschaal; p< 0,01). Bij twee vrouwen werd geen verbetering gerapporteerd. Bij follow-up na zes maanden was er bij zeven van de tien vrouwen nog steeds verbetering. Symptoomreductie varieerde van drie tot negen maanden (gemiddeld 6,1 maand). Klinisch werd er bij 45 tien van de twaalf vrouwen geen verbetering waargenomen. Alle patiënten rapporteerden een branderig gevoel tijdens de behandeling, drie patiënten vroegen om een pauze tijdens de behandeling en drie andere patiënten hadden intraveneuze opioïden nodig tijdens de behandeling. Ook voor dit onderzoek geldt dat het maar met een zeer beperkt aantal patiënten is uitgevoerd en dat er geen vergelijking is met een andere groep of met geen behandeling.

50 Nistico et al. onderzocht de effectiviteit van UVB behandeling (monochromatisch, 308 nm) bij een veelheid van dermatologische aandoeningen (Nistico, 2009). In dit prospectieve niet-vergelijkende onderzoek werden in totaal 279 patiënten geïncludeerd, onder wie 5 patiënten met genitale lichen sclerosus. Deze onderzoekspopulatie bestond uit drie mannen en twee vrouwen van gemiddeld 62 jaar met de klinische diagnose lichen sclerosus. Bij één patiënt was de diagnose histologisch bevestigd. De

behandeling bestond uit gemiddeld 10 sessies , eenmaal per week UVB therapie (gemiddelde dosering 0,5 J/cm²). Bij vier van de vijf patiënten werd reductie van de grootte en dikte van de laesies aangetoond. Net als bij de vorige beschreven studies geldt ook voor dit onderzoek dat de onderzochte populatie zeer beperkt in omvang is en dat er geen vergelijking is met andere behandelingen of geen

5 behandeling.
In 2009 verscheen tenslotte ook het onderzoek van Zawislak et al., waarin zij de effectiviteit beschreven van fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulinezuur bij acht vrouwen met lichen sclerosus (Zawislak, 2009). Behalve deze acht vrouwen met lichen sclerosus waren in deze studies ook nog twee vrouwen met hyperplasie van het plaveiselepitheel. Deze gegevens over deze
10 beide groepen en de resultaten van beide groepen zijn niet separaat weergegeven. De ernst van de symptomen werd op een tienpunts VAS schaal door de patiënten gerapporteerd. Voor behandeling was de score op pruritus gemiddeld 8 (range 3-10) en op discomfort gemiddeld 9 (range 8-10). De behandeling bestond uit applicatie van een patch met 5-aminiolevulinezuur met daarna fotodynamische therapie (100 J/cm², 630 nm). Per patiënt konden twee behandelingen worden
15 gegeven, met een interval variërend van twee tot vijftien weken. Respons op de behandeling werd zes weken naar de laatste behandeling geëvalueerd. In totaal werden 17 cycli gegeven (derhalve zeven patiënten met een tweede cyclus en drie met één behandelcyclus). Er was geen sprake van huidirritatie tijdens het dragen van de patch. Bij acht behandelingen werd lokale pijnbestrijding toegepast. Na de behandeling werd door de patiënten pijn gerapporteerd. Van negen personen werden follow-up data
20 verkregen na 6 weken. Bij zes personen was verbetering van de symptomen opgetreden. De gemiddelde pruritus score daalde van 8,1 naar 4,6 en de discomfort score daalde gemiddeld van 8,1 tot 6,1. Er werden geen histopathologische veranderingen waargenomen. Ook bij deze laatste studie was het opvallend dat er geen vergelijking met andere behandelingen plaats heeft gehad en dat de studie erg weinig deelnemers kende. Ook is het lastig dat er geen resultaten specifiek voor de groep patiënten
25 met lichen sclerosus zijn gerapporteerd.

Conclusies

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs waaruit blijkt dat fotodynamische therapie, al dan niet gecombineerd met 5-aminolevulinezuur, effectief is. Voor zover er literatuur is wijst die in de richting van enige, meestal tijdelijke, verbetering. <i>C Beattie, 2006; Hillemanns, 1999; Nistico, 2009; Zawislak, 2009</i>
-----------------	--

Overwegingen

30 Fotodynamische therapie is tijdrovend en pijnlijk.

Literatuur

- Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. Clin Exp Dermatol 2006; 31: 343-7.
- 35 • Hillemanns P, Untch M, Prove F, Baumgartner R, Hillemanns M, Korell M. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. Obstet Gynecol 1999; 93: 71-4.
- Nistico SP, Saraceno R, Schipani C, Costanzo A, Chimenti S. Different applications of monochromatic excimer light in skin diseases. Photomed Laser Surg 2009; 27: 647-54.
- 40 • Zawislak AA, McCluggage WG, Donnelly RF, Maxwell P, Price JH, Dobbs SP, et al. Response of vulval lichen sclerosus and squamous hyperplasia to photodynamic treatment using sustained topical delivery of aminolevulinic acid from a novel bioadhesive patch system. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2009; 25: 111-3.

45

Systemische therapie Inleiding

Samenvatting van de literatuur

Na de literatuursearch en literatuurselectie bleven er vijf studies over die handelden over systemische behandeling van lichen sclerosus (Bousema, 1994; Bulbul, 2007; Buxton, 1990; Ioannides, 2010; Romppanen, 1987).

- 5 Bousema et al. beschreven de resultaten van een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, waarin zij de effecten van acitretine onderzochten bij de behandeling van ernstige vulvaire lichen sclerosus (Bousema, 1994). Acitretine is een retinoid (vitamine A), het remt de groei van huidcellen af. Patiënten in de behandelarm van de studie werden behandeld met orale acitretine 30 mg eenmaal daags gedurende zestien weken. Bij bijwerkingen kon de dosis verlaagd worden naar 20 mg.
- 10 Effectiviteit en tolerantie van de behandeling werd geanalyseerd na 2, 4, 8, 12 en 16 weken na start van de behandeling en na 4-6 weken na het einde van de behandeling. Hierbij werden symptomen en klinische kenmerken geanalyseerd. Ook werd hierbij gekeken naar bijwerkingen. In de studie werden 78 patiënten opgenomen, die gerandomiseerd werden over beide groepen. Van deze 78 vrouwen waren er 58 postmenopausaal. Van het totaal aantal patiënten bleken er 25 niet te voldoen aan de
- 15 inclusiecriteria voor ernst van de lichen sclerosus. Twaalf patiënten volgden de studie niet tot het einde; zeven vanwege bijwerkingen, twee vanwege onvoldoende resultaat, twee vanwege verdere weigering mee te werken en één patiënt was lost-to-follow-up. Uiteindelijk waren 22 patiënten evalueerbaar in de behandelgroep en 24 in de placebogroep. De groepen waren vergelijkbaar qua kenmerken voor de behandeling. In de acitretinegroep hadden alle patiënten een verbetering in
- 20 symptomen voor zowel pruritus als branderigheid. In de placebogroep was er bij 79% van de patiënten een verbetering qua pruritus ($p < 0,05$) en bij 85% voor branderigheid (niet significant). Qua klinische kenmerken was er in de acitretinegroep bij 86% van de patiënten een verbetering in de atrofie en bij 54% van de patiënten in de placebogroep ($p < 0,05$). Ook bij hyperkeratose was er een significant verschil (76% ten opzichte van 27% verbetering; $p < 0,05$). De grootte van de laesies was
- 25 bij acitretinebehandeling sterker gedaald dan in de placebogroep (36% in vergelijking met 8%, $p < 0,05$). De behandeling werd onderbroken bij zeven patiënten (zes in de acitretinegroep en één in de placebogroep) vanwege bijwerkingen. Alle patiënten in de acitretinegroep en 56% van de patiënten in de placebogroep hadden last van bijwerkingen. Veel genoemd zijn cheilitis, droge huid, peeling en haarverlies. In de acitretinegroep was 38% van de patiënten compleet tevreden en 51% gedeeltelijk tevreden. In de placebogroep was dit respectievelijk 18% en 41%. Dit verschil tussen beide groepen was statistisch significant ($p < 0,05$). De studie betreft een nette trial, alleen is het aantal patiënten, dat uiteindelijk geanalyseerd is, relatief laag. Bovendien is de randomisatie uitgevoerd voordat
- 30 geanalyseerd is of alle patiënten in het onderzoek aan de inclusiecriteria voldeden. Ioannides et al. onderzochten de werking van acitretine voor de behandeling van lichen sclerosus bij mannen in een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek (Ioannides, 2010). In deze studie werden 51 mannen met ernstige lichen sclerosus geïnccludeerd en gerandomiseerd in een 2:1 ratio. 34 mannen kregen eenmaal daags gedurende 20 weken 35 mg acitretine. De placebogroep, bestaande uit
- 35 17 mannen, kregen een placebo volgens hetzelfde schema. Patiënten en onderzoekers waren blind voor de behandeling. Follow-up controles vonden plaats bij 8, 16 en 20 weken voor beide groepen en een extra controle voor de acitretinegroep bij 36 weken. Hierbij werden symptomen geïnventariseerd en werd klinisch onderzoek gedaan. Bij follow-up bleken er twee uitvallers te zijn, in beide groepen één, vanwege verergering van de ziekte hetgeen chirurgisch ingrijpen noodzakelijk maakte. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 56,5 (range 39-74 jaar) in de acitretinegroep en 57,8 jaar
- 40 (range 38-75 jaar) voor de placebogroep. Na een follow-up van 20 weken had 36% in de behandelgroep en 6% in de placebogroep een complete respons. Partiële respons werd bereikt in respectievelijk 36% en 13%. In 21% van de acitretinegroep bleef de ziekte stabiel, in vergelijking met 31% van de controlegroep en ziekteprogressie gebeurde in 6% van de behandelgroep en 50% van de placebogroep. Bij controles voor 20 weken werd niet eerder complete respons bereikt. Van de patiënten die complete respons bereikten behield 42% deze ook gedurende de langere follow-up tot 36
- 45 weken. De rest van de groep had derhalve verergering van de ziekte. Eenzelfde verandering werd gezien bij de groep die aan het eind van de behandeling partiële respons had bereikt. De gemiddelde TCS-score (score voor de ernst van de aandoening) was in de acitretinegroep significant lager en dus beter dan in de controlegroep (4,55 in vergelijking met 9,31; $p < 0,005$). De kwaliteit van leven van de patiënten in de behandelgroep was, gemeten met de daily life quality index (DLQI)-methode, was na
- 50 behandeling significant beter dan voor de behandeling (6,76 in vergelijking met 12,27, $p < 0,0005$). De
- 55

methode waarmee dit onderzoek is uitgevoerd is in principe prima, alleen was het aantal geïncludeerde patiënten aan de lage kant.

In het artikel van Bulbul et al. is gekeken naar de effectiviteit van ciclosporine in de behandeling van vulvaire lichen sclerosus (Bulbul, 2007). Ciclosporine is een afweeronderdrukkend middel. In dit onderzoek zijn vijf vrouwen opgenomen met een gemiddelde leeftijd van 53 jaar (range 48-65 jaar) en met ernstige lichen sclerosus. De duur van de symptomen varieerde van twee tot twaalf jaar. Alle patiënten waren al eerder met andere middelen behandeld. De behandeling bestond uit orale ciclosporine 3 of 4 mg/kg/dag. Vierwekelijks vond evaluatie plaats waarbij symptomen werden geïnventariseerd, klinisch onderzoek werd verricht en eventuele bijwerkingen in kaart werden gebracht. Na verloop van tijd werd de dosering verminderd (niet gespecificeerd) en de behandeling werd na drie maanden gestaakt. Een maand na de start van de therapie was er sprake van respons op de behandeling. De gemiddelde totale symptoomscore daalde van 8,6 naar 0,8. Er waren bijwerkingen (misselijkheid, hypertrichosis, mucositis), maar deze waren niet dermate ernstig dat de behandeling moest worden gestopt. Er was geen terugkeer van de ziekte na het stoppen van de behandeling. Naar wens konden patiënten na behandeling lokaal clobetasol gebruiken. Deze studie is weinig systematisch, kent geen vergelijkende groep en bovendien erg weinig patiënten. Dat maakt dat de resultaten van dit onderzoek, die daarenboven ook nog eens zeer summier zijn beschreven, met de nodige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.

20 Conclusies

Niveau 2	Er is een beperkte hoeveelheid literatuur, maar er zijn aanwijzingen dat acitretine effectief is bij de behandeling van lichen sclerosus. <i>B Bousema, 1994; Ioannides, 2010</i>
-----------------	--

Niveau 3	Er is onvoldoende goede literatuur waaruit blijkt dat ciclosporine effectief is. Voor zover er literatuur is wijst die in de richting van enige verbetering. <i>C Bulbul, 2007</i>
-----------------	---

Overwegingen

25 De studies naar het effect van acitretine en ciclosporine zijn van slechte kwaliteit. Veel patiënten vielen af in verband met inclusie criteria, er was loss-to-follow-up, de RCT van Ioannides was niet goed geblindeerd en de patiënten populatie van Bulbul is erg klein.

Bij therapieresistente lichen sclerosus of als de patiënt in aanmerking komt voor systemische therapie dient de patiënt naar een gespecialiseerd centrum te worden verwezen.

30 Aanbevelingen

Bij het falen van gangbare lokale therapieën kan het gebruik van acitretine en ciclosporine per os overwogen worden.

Literatuur

- Bousema MTR. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: A double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 225-31.
- Bulbul BE, Turan H, Tunali S, Toker SC, Saricaoglu H. Open-label trial of cyclosporine for vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 276-8.
- Buxton PK, Priestley GC. Para-aminobenzoate in lichen sclerosus et atrophicus. *J Dermatol Treat* 1990; 1: 255-6.

- Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, Sotiriou E, Gregoriou S, Rigopoulos D. Acitretin for severe lichen sclerosus of male genitalia: a randomized, placebo controlled study. *J Urol* 2010; 183: 1395-9.
- Romppanen U, Tuimala R, Ellmen J, Lauslahti K. Treatment of dystrophic changes of the vulva with etretinate or placebo. *Curr Ther Res* 1987; 42: 211-8.

LICHEN SCLEROSUS BIJ KINDEREN

Inleiding

Kinderen met lichen sclerosus

5 Op een Engelse vulvapolikliniek voor kinderen werden 75 kinderen met lichen sclerosus gezien ,
waarvan 60 kinderen tussen de 2 en 16 jaar oud. De prevalentie lichen sclerosus bij meisjes tussen de
2 en 16 jaar werd op basis van deze cijfers berekend op 1:900 (Powell 2001). Er zijn aanwijzingen dat
de incidentie bij jongens hoger is dan tot nu toe wordt aangenomen; in de prospectieve studie van Kiss
10 et al bleek dat een significant aantal jongens met phimosis die in aanmerking kwamen voor
circumsisie eigenlijk lichen sclerosus hadden (Kiss, 2005).
Volgens Swerdlin *et al.* en Berth-Jones *et al.* komt lichen sclerosus zelden op de kinderleeftijd
voor.(Swerdlin 2007, Berth-Jones 1989, Berth-Jones 1991)
Kinderen met lichen sclerosus hebben vaak jeuk in het anogenitale gebied. Soms presenteren ze zich
15 met obstipatie of andere gastro-intestinale klachten. Klachten worden soms ten onrechte aangezien
voor seksueel misbruik (Maronn 2005; Wood 1999).
Bij jongens kan er sprake zijn van een niet-retractiële voorhuid, ballonvorming of sproeien bij mictie,
dysurie, irritatie of pijnlijke erecties (Bochove 2009). De diagnose en behandeling bij kinderen is
hetzelfde als bij volwassenen. De diagnose wordt meestal op klinisch beeld gesteld.Het nemen van een
20 biopt kan voor een kind erg ingrijpend zijn, dus hier moet zeer terughoudend mee worden omgegaan.
(Ultra)potente (klasse 3 of 4) corticosteroiden vormen de eerste keus bij behandeling.
De prognose van lichen sclerosus bij kinderen is onzeker. In een prospectief onderzoek onder 21
meisjes naar het persisteren van klachten na de puberteit, werd gevraagd naar klachten in combinatie
met de huidige behandeling. 75% van de meisjes had een verbetering van de jeukklachten ervaren na
25 de menarche. Bij 30% werd eveneens een verbetering van fysieke problemen gezien (witte
verkleuring, atrofie, resorptie labia en purpura). Lichen sclerosus had geen invloed op klachten bij de
menarche, coitus, zwangerschap of bevalling. (Powell 2002).

Bij (kleine) kinderen kan lichen sclerosus verward worden met seksueel misbruik omdat sommige
30 lichamelijke / genitale symptomen overeen komen. Het is uiteraard van belang om een goed
onderscheid te maken tussen lichen sclerosus en seksueel misbruik. Verwarring kan namelijk ernstige
gevolgen hebben voor het kind en zijn of haar omgeving.(Oranje 1998)

Uitgangsvraag

35 Hoe vaak worden lichen sclerosus laesies aangezien voor genitale symptomen van seksueelmisbruik?

Lichen sclerosus en seksueel misbruik

In de literatuur zijn *case reports* en *case series* beschreven over het voorkomen van lichen sclerosus
bij kinderen waarbij er een verdenking van seksueel misbruik aan de orde was.

40 In Nederland komt seksueel misbruik bij ongeveer 1 op 5 meisjes voor. (Finkelhor 1994)

Seksueel grensoverschrijdend gedrag is de verzamelnaam voor verschillende termen die iets zeggen
over ongewenst seksueel gedrag. Seksueel misbruik wordt gehanteerd als er sprake is van een
afhankelijkheidsrelatie, zoals bijvoorbeeld bij een kind. Draijer et al. (1988) interviewde 1054
45 personen.Hieruit kwam onder andere naar voren dat 11% van de vrouwen en 1% van de mannen
meerdere keren seksueel geweld heeft meegemaakt waarbij ze de eerste keer jonger waren dan 16 jaar.

Hieronder beperken we ons tot vormen van seksueel misbruik in het anogenitale gebied; penetrerend
en niet penetrerend.

50 Lichen sclerosus is een huidaandoening die kan worden verward met de genitale symptomen van
seksueel misbruik. Lichen sclerosus is een goedaardige aandoening waarbij voornamelijk het
anogenitale gebied is aangedaan. In verband met '*referral bias*' worden er verschillende man-vrouw
ratio's genoemd bij het voorkomen van lichen sclerosus. Deze ratio's variëren van 10:1 tot 1:1. Maar
alles bij elkaar genomen lijkt er een gelijke relatieve prevalentie te zijn. Bij 36-77% van de casus was
er een verdenking van seksueel misbruik. (Swerdlin 2007, Powell 2000, Warrington 1996)

Er wordt gespeculeerd dat trauma, verwonding, infectie en seksueel misbruik zouden kunnen werken als een katalysator voor het ontwikkelen van lichen sclerosus (Koebner fenomeen). (Isaac 2007)

5 Door de grotere bewustwording rondom seksueel misbruik worden kinderen met genitale klachten sneller doorverwezen naar de kinderarts of kinderdermatoloog waardoor lichen sclerosus eerder gediagnosticeerd en behandeld wordt. (Powell 2000)

10 Vroege diagnostiek van lichen sclerosus is van belang omdat voorkomen moet worden dat de kinderen gedurende lange tijd onbehandeld of inadequaat behandeld worden. En om te voorkomen dat seksueel misbruik op onjuiste gronden wordt aangenomen of verworpen als oorzaak voor de aangetroffen afwijkingen. (Bilo 1994)

15 Bij verdenking op seksueel misbruik is het van belang dat de afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek ondersteund worden door anamnestiche gegevens die ook in die richting wijzen. (Hobbs 1993) Er zijn aanwijzingen dat er niet altijd afwijkingen te vinden zijn bij het lichamelijk onderzoek als er sprake is van seksueel misbruik. (Heger 2002)

20 In het onderzoek van Warrington et al zijn tweeënveertig pediatrie patiënten met lichen sclerosus door middel van een retrospectieve review uit 1617 casus geïdentificeerd. Deze casus kwamen uit een database van een forensisch pediatrie team over een periode van 7 jaar (1989-1995). Het betrof meisjes tussen de 4 en 14 jaar oud. Het begin van de klachten varieerde van de leeftijd van een paar maanden oud tot 13 jaar. De leeftijd waarop de diagnose gesteld werd, varieerde van 3.9 tot 14.0 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 7.5 jaar. De klachten bestonden uit vulvovaginitis (73%), bloedingen (43%), jeuk (30%) en purpura/blaren (20%).

25 Bij 15 (36%) van 42 kinderen was er een verdenking op seksueel misbruik; uiteindelijk werd bij 12 (29%) kinderen seksueel misbruik aangetoond. Alle 15 meisjes hadden naast de klinische symptomen van lichen sclerosus ook beschadigingen van het hymen. (Warrington 1996)

30 Naast de bovengenoemde *case serie* kwamen 18 relevante *case reports* naar voren uit de search. Hierin worden 39 casus beschreven van kinderen in de leeftijd van 1,5 jaar tot 14 jaar met lichen sclerosus waarbij er een verdenking is op kindermishandeling of waar kindermishandeling is aangetoond. Veel voorkomende symptomen zijn purpura, hypopigmentatie, erytheem, excoriaties, jeuk en kwetsbare huid die snel gaat bloeden en hematomen geeft. Deze laesies zijn vaak gelokaliseerd op de labia, het perineum en soms rond de anus.

35 Bij een aantal van de eerder genoemde casus is er zowel sprake van lichen sclerosus als seksueel misbruik. Dit laat zien dat de diagnose lichen sclerosus seksueel misbruik niet uitsluit. Daarnaast moet men er altijd rekening mee houden dat chronisch genitaal trauma (seksueel misbruik is hiervan een voorbeeld) of een huidinfectie tot verandering van het klachtenpatroon van lichen sclerosus kan leiden.

40 Als seksueel misbruik in de differentiaal diagnose staat dan moet men de volgende zaken in het achterhoofd houden. Seksueel overdraagbare aandoeningen passen niet bij de diagnose lichen sclerosus en moeten dan ook niet als zodanig geaccepteerd worden. (Hobbs 1993) Meer en meer wordt aangenomen dat de diameter van de hymenale opening niet gebruikt mag worden als indicator voor seksueel geweld. (Lammes 1992) Toch geeft een scherp begrensde uitbreiding van de opening naar 6 uur of naar 1 of 10 uur, daarop een sterke verdenking. Anderzijds kan een ogenschijnlijk intacte hymenaal ring zo geleidelijk aan opgerekt zijn dat penetratie zonder scheurvorming kan plaatsvinden. (Lammes 1992)

50 De prognose van lichen sclerosus op de kinderleeftijd is onzeker Er zijn casus beschreven waarbij de aandoening vlak voor of tijdens de puberteit geneest. (Berth-Jones 1989). Maar het kan ook zijn dat het klinisch beeld verbetert, maar de lichen sclerosus niet helemaal geneest (Powell 2002).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij kinderen met lichen sclerosus de laesies soms ten onrechte geïnterpreteerd worden als het gevolg van seksueel misbruik. Verwarring kan ernstige gevolgen hebben voor het kind en zijn of haar omgeving.
-----------------	--

	<i>C Powell 2001, McCann 1998, Swerdlin 200,7 D Oranje 1998</i>
Niveau 4	Lichen sclerosus en seksueel misbruik kunnen naast elkaar voorkomen. <i>D Priestley 1990, Powell, 2000</i>
Niveau 4	Bij verdenking op seksueel misbruik is het van belang dat de afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek ondersteund worden door anamnestiche gegevens in de richting van seksueel misbruik. <i>D Hornor 2008</i>
Niveau 3	Vroege diagnostiek van lichen sclerosus is van belang omdat voorkomen moet worden dat de kinderen gedurende lange tijd onbehandeld of inadequaat behandeld worden. Dit is van belang om te voorkomen dat seksueel misbruik op onjuiste gronden wordt aangenomen of verworpen als oorzaak voor de aangetroffen afwijkingen. <i>C Bilo 1994</i>
Niveau 3	Bij seksueel misbruik van kinderen met lichen sclerosus treden afwijkingen zoals laceraties, fissuren of hematomen sneller op, aangezien de huid en slijmvliezen kwetsbaarder zijn. <i>C Priestley 1990 D Oranje 1998</i>
Niveau 3	Chronisch genitaal trauma (seksueel misbruik is hiervan een voorbeeld) of een huidinfectie zou tot verandering van het klachtenpatroon van lichen sclerosus kunnen leiden. <i>D Priestley 1990</i>
Niveau 4	Er wordt gespeculeerd dat trauma, verwonding, infectie en seksueel misbruik zouden kunnen werken als een katalysator voor het ontwikkelen van lichen sclerosus (Koebner fenomeen). <i>D Isaac 2007</i>

5

10

Overwegingen

Omdat seksueel misbruik een zeer specifiek vakgebied is, is er advies gevraagd aan dr. Rob A.C. Bilo, forensisch arts / consulent forensische kindergeneeskunde en Prof. Dr. Arnold P. Oranje, (kinder)dermatoloog. Zij kwamen met de volgende opmerkingen/aanbevelingen:

Misinterpretatie (lichen sclerosus versus seksueel misbruik) is geregeld waargenomen, maar niet vanwege de gelijkenis van de symptomen, maar vanwege de onervarenheid van (kinder)artsen en het nietraadplegen van dermatologen.

15

Het is in het belang van alle andere betrokkenen om een ervaren (kinder)dermatoloog in consult te vragen in de volgende gevallen:

20

- Als een kind in verband met een vermoeden van misbruik door een arts wordt onderzocht en suspecte afwijkingen worden aangetroffen of
- Als tijdens een onderzoek in de anogenitale regio lichamelijke afwijkingen worden aangetroffen die een vermoeden van misbruik doen ontstaan.

25

Bij twijfel aan de diagnose moet bovendien altijd histologisch onderzoek plaatsvinden, eventueel onder algehele anaesthesie.

Het uitvoeren van medisch onderzoek bij kinderen die (mogelijk) slachtoffer zijn van (seksueel) misbruik is specialisten werk. Allereerst moet men weten hoe om te gaan met deze groep getraumatiseerde kinderen. Men moet weten of er wel of niet materiaal voor forensisch onderzoek

afgenomen moet worden en hoe hiervoor de procedures zijn. Men moet een goede differentiaal diagnostische kennis hebben. Het spreekt voor zich dat men meer routine krijgt als men regelmatig met deze problematiek te maken krijgt. Daarom is het goed dat men als arts goed weet waar de grenzen van zijn/haar vakgebied liggen. Heeft men het gevoel dat men zich op “glad ijs” bevindt dan is dat noch goed voor de patiënt noch voor de arts zelf. Deze arts moet dan in het belang van het kind en zichzelf overleggen met een deskundig collega. In de meeste ziekenhuizen bestaat tegenwoordig een team “kindermishandeling”.

Aanbevelingen

Het onderzoek van kinderen die (mogelijk) slachtoffer zijn van seksueel misbruik dient te gebeuren door een hierin gespecialiseerd arts.

Literatuur

- Oranje AP, Aarsen RSR, Biló RAC, Swarte RMC, Hack WWM, Hoogenband van den HM. Lichen sclerosus et atrophicus als oorzaak van genitale afwijkingen bij een meisje. Ned Tijdschr Geneeskd. 1998;142:544
- Swerdlin A, Berkowitz C, Craft N, Cutaneous signs of child abuse. J Am Acad of Dermatol, sept 2007; 371-392
- McCann. The appearance of acute, healing, and healed anogenital trauma. Child Abuse & Neglect; Vol 22:No 6: 605-615
- Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Burns DA. Lichen sclerosus. Arch of Dis in Childhood, 1989; 64: 1204-1206
- A.C. Biló, F.B. de Waard-van der Spek, A. Okkerse en A.P. Oranje. Anogenitale klachten bij kinderen. Gaat het om seksueel misbruik? Ned Tijdschr Geneeskd. 1994;138:1457-9
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosus and sexual abuse are not mutually exclusive diagnoses. BMJ 2000; vol 320; 311
- Lichen sclerosus mistaken for child sexual abuse. Al-Khenaizan S, Almuneef M, Kentab O. Int J of Derm 2005; 44: 317-320.
- Lichen sclerosus et atrophicus in children misdiagnosed as sexual abuse. Priestley BL, Bleehen SS. Brit Med Jour 1987; vol 295: 211
- Priestley BL, Bleehen SS. Lichen sclerosus. Arc Dis Child 1990;65:335
- Harth W, Linse R. Dermatological symptoms and sexual abuse: a review and case reports. JEADV 2000;14 :489-494
- Isaac R, Lyn M, Triggs N. Lichen sclerosus in the differential diagnosis of suspected child abuse cases. Ped Emer Care 2007; Vol 23 (7): 482-485
- Jenny C, Kirby P, Fuquay D. Genital lichen sclerosus mistaken for child sexual abuse. Pediatrics 1989;83;597599
- San Lazaro C. Lichen sclerosus. Arch of dis in Child 1990;65:1184
- Hobbs CJ, Hanks HGI, Wynne JM. Clinical aspects of sexualabuse. Child abuse and neglect. Ch 9. A clinician's handbook.1st ed. NewYork: Churchill Livingstone, 1993:139-93.
- Muhlendahl KE. Suspected sexual abuse in a 10-year-old girl. Lancet, 00995355, 07/06/96, Vol. 348, Issue 9019
- Warrington SA, San Lazaro de C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. Archives of Disease in Childhood 1996;75:512-516
- Heger, A. H., Ticson, L., Guerra, L., Lister, J., Zaragoza, T., McConnell, G., et al. Appearance of the genitalia in girls selected for nonabuse: Review of hymenal morphology and nonspecific findings. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2002; 15, 27-35.

- Berth-Jones, J., Graham-Brown, R. A. C., & Burns, D. A. Lichen sclerosus et atrophicus—a review of 15 cases in young girls. *Clinical and Experimental Dermatology*, 1991; 16, 14-17.
- 5 • Hobbs CJ, Wynne JM. Sexual abuse of English boys and girls: the importance of anal examination. *Child abuse and neglect*, 1989; vol 13: 195-210
- Hornor G. Common that mimic findings of sexual abuse. *Jour of ped health care*, 2008: 1-6
- Lammes F.B. *Kindergynaecologie*. Bohn Stafleu van Loghum , Houten/Zaventem 1992.
- 10 • Draijer PJ. Seksueel misbruik bij meisjes door verwanten. Den Haag Ministerie van sociale zaken en Werkgelegenheid, 1988.
- Seks onder je 25e. Seksuele gezondheid van jongeren in Nederland anno 2005 / H. de Graaf, S. Meijer, J. Poelman, I. Vanwesenbeeck . - Delft : Eburon , 2005 . - 244 p. - (RNG-studies; 7). - ISBN: 9059720989 of
- 15 • <http://www.rutgersnissogroep.nl/kennisbank/informatie-op-thema/seksueel-geweld/slachtoffers>
- Finkelhor, D. 1994 (Summer/Fall). Current information on the scope and nature of child sexual abuse. *The Future of Children: Sexual Abuse of Children* 4(2):31-53.
- Kyriakis KP, Emmanuelides S, Terzpidio S, I Palamaras, Damoulaki E, Evangelou G. Gender and age prevalence distributions of morphea en plaque and anogenital lichen sclerosus. *JEADV* 2007;21:822-849
- 20 • Lammes F.B. *Kindergynaecologie*. Bohn Stafleu van Loghum , Houten/Zaventem 1992
- Lammes FB, Vierhout ME. *Praktische gynaecologie*. Vijfde, herziene druk. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1992
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med*. 2002 Sep;47(9):706-9
- 25 • Iss A, Kiraly L, Kutasy B and Merksz M. High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 305.

IX. FOLLOW-UP EN ORGANISATIE VAN ZORG

Samenwerkingsparagraaf bij de NHG standaard lichen sclerosus. Utrecht 27 maart 2012

5

Samenwerking dermatoloog, gynaecoloog en huisarts rond lichen sclerosus

Samenwerking

10 Lichen sclerosus is een weinig voorkomende aandoening die zowel door dermatologen, gynaecologen, urologen als huisartsen wordt gezien. De diagnose lichen sclerosus wordt gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek, bij twijfel aangevuld met een biopt. De samenwerkingsafspraken in deze paragraaf zijn gemaakt tussen dermatologen, gynaecologen en huisartsen met als doel het beleid van deze disciplines, diagnostiek, behandelplan, verwijzing, consultatie, informatieoverdracht, gedeelde zorg en voorlichting bij patiënten met lichen sclerosus op elkaar af te stemmen.

15

Diagnostiek en behandeling

De diagnostiek en behandeling in de eerste en tweede lijn komen grotendeels overeen. De huisarts kan naar de tweede lijn verwijzen voor diagnostiek of adviezen ten aanzien van behandeling. Binnen de tweede lijn wordt ook onderling verwezen.

20

Aanvullend onderzoek

Bij twijfel aan de diagnose anogenitale lichen sclerosus is een stansbiopt geïndiceerd. Dit kan plaatsvinden in de huisartsenpraktijk of in de tweede lijn. Huisartsen nemen geen biopt bij:

25

- mannen;
- kinderen;
- vermoeden van een maligniteit.

Bij kinderen met anogenitale afwijkingen is de behandelend arts alert op signalen van seksueel misbruik.

30

Verwijzen

De huisarts verwijst patiënten met een verdenking op lichen sclerosus zo nodig naar de 2^e lijn voor diagnostiek, behandeling(advies) en voorlichting. Een huisarts met expertise op het gebied van lichen sclerosus verricht de diagnostiek zelf. In de tweede lijn kunnen bij ernstige en therapieresistente gevallen van lichen sclerosus calcineurineremmers of systemische immuunsuppressiva voorgeschreven worden. Daarnaast heeft de tweede lijn verschillende chirurgische (behandel)mogelijkheden bij vrouwen en mannen met lichen sclerosus (zie richtlijn).

35

40

- -Patiënten met kenmerken van plaveiselcelcarcinoom worden met spoed verwezen (binnen twee weken) naar een dermatoloog, uroloog of gynaecoloog en op korte termijn gezien.

Kenmerken verdacht voor plaveiselcelcarcinoom:

45

- niet-genezende defecten (ulcera of erosies);
- zwellingen (verruceuze laesies, nodi, erythemateuze plekken, hyperkeratose);
- persisterende pijn;
- unilaterale afwijkingen;
- vergrote liesklieren.

50

Patiënten met verdenking van lichen sclerosus worden verwezen naar een dermatoloog, uroloog of gynaecoloog met de vulva als aandachtsgebied of naar een vulvapoli bij:

- kinderen met anogenitale lichen sclerosus: (bij voorkeur naar (kinder)dermatoloog of vulvapoli);
- mannen met anogenitale lichen sclerosus in combinatie met phimosis of sproeien bij mictie (bij voorkeur naar een dermatoloog);

- twijfel aan de diagnose (eventueel alleen voor een diagnostisch consult en therapeutisch advies);
- onvoldoende reactie op de behandeling na één maand;
- lichen sclerosus met uitgebreide sclerosering;
- seksuele dysfunctie zoals persisterende klachten van dyspareunie bij vrouwen (gynaecoloog of vulvapati).

5

Een patiënt (en zijn of haar partner) wordt, na beoordeling door een gynaecoloog, zo nodig verwezen naar een seksuoloog

10

- bij door lichen sclerosus veroorzaakte seksuele problematiek.

Terugverwijzen

Een patiënt(e) met lichen sclerosus in remissie kan worden terugverwezen naar de huisarts. De patiënt valt dan weer onder controle van de huisarts.

15

Controle

Controle van patiënten met lichen sclerosus dient minstens jaarlijks plaats te vinden (zie richtlijn). Bij iedere controle wordt naast de anamnese, waarbij gevraagd wordt naar herstel van seksualiteit, lichamelijk onderzoek verricht. Het is belangrijk om de patiënten zelf goed te instrueren, zodat zij weten wanneer zij eerder voor controle moeten komen. Instrueren kan door de patiënt te laten meekijken met een handspiegel. De patiënt kan dan tijdens de follow-up zelf beoordelen of de afwijking verandert.

20

De patiënt wordt zo nodig terugverwezen naar de tweede lijn.

25

Rapportage

Bij verwijzing worden de volgende gegevens gerapporteerd: relevante anamnestiche gegevens; voorgeschiedenis, probleem, klachten, hulpvraag, medicatie, allergie, het klinisch beeld, wanneer een biopt (aanvullende diagnostiek) is afgenomen, wat de uitslag van het biopt was (inclusief een kopie van de uitslag), differentiaal diagnose, behandeling (en effect hiervan tot nu toe), doel van verwijzing: consultatie of overname van behandeling (zie http://nhg.artsennet.nl/k_informatieuitwisseling.htm). De specialist rapporteert naar de verwijzer na het stellen van de diagnose en na het instellen van de behandeling. De specialist geeft in zijn rapportage aan of de patiënt onder behandeling blijft, verder verwezen wordt of terugverwezen wordt naar de huisarts.

30

35

Voorlichting

Het is belangrijk dat de voorlichting van de verschillende zorgverleners (verkrijgbaar via de websites van NHG, NVDV, NVOG en NVvVP (www.vulvapati.nl)) en de patiëntenwebsite (www.lichensclerosus.nl) aan patiënten met lichen sclerosus op elkaar zijn afgestemd. Zelfonderzoek door de patient en eventueel haar/zijn partner is onderdeel van de de voorlichting. De huisarts beschikt over NHG-Patiëntenbrieven (zie www.thuisarts.nl), de dermatologen en gynaecologen hebben voorlichtingsfolders. Bij verwijzing geeft de verwijzende huisarts, dermatoloog, gynaecoloog of uroloog voorlichting aan de patiënt over de aandoening, de verwijzroute en de begeleiding na verwijzing.

40

45

Aandachtspunten voor samenwerking

De onderstaande aandachtspunten kunnen in een lokaal of regionaal overleg worden omgezet in samenwerkingsafspraken.

Behandelaanbod

- Zorg voor bekendheid bij zorgverleners van behandelingsmogelijkheden bij de huisarts, dermatoloog, gynaecoloog, uroloog of regionaal gespecialiseerde centra (vulvapatiënten).

Bereikbaarheid

- Spreek af hoe de onderlinge bereikbaarheid geregeld is (hiervoor zijn vaak speciale telefoonnummers beschikbaar), zodat de mogelijkheid voor intercollegiale afstemming en overleg wordt geoptimaliseerd.

Verwijzing

- Maak afspraken wanneer patiënten worden doorverwezen of terugverwezen naar de dermatoloog, gynaecoloog, uroloog of vulvapatiënt en wanneer ze worden terugverwezen naar de huisarts.
- Maak afspraken over de maximale wachttijd bij verwijzing. Bij vermoeden van maligniteit in ieder geval binnen twee weken.
- Maak afspraken over de wijze van consultatie en bij welke indicaties consultatie nodig geacht wordt.

Voorlichting

- Stem het voorlichtingsmateriaal en de adviezen van de zorgverleners op elkaar af.
- Spreek af wie wanneer welke voorlichting geeft aan de patiënt bij verwijzing.
- Spreek af welke frequentie van zelfonderzoek door patiënten wenselijk is.

Rapportage

- Spreek af welke informatie in de verwijsbrief opgenomen wordt bij verwijzing naar de tweede lijn.
- Maak in onderling overleg afspraken over de momenten van rapportage naar de huisarts en de termijn.
- Vermeld (huisarts) het doel van de verwijzing, consultatie of overname behandeling. Vermeld in de terugrapportage (specialist) of de patiënt onder behandeling blijft, verder verwezen of terugverwezen wordt naar de huisarts.

X. INFORMATIE en BEGELEIDING

Informatie

- 5 Het is van belang om patiënt, en eventueel partner, goed te informeren over de aandoening lichen sclerosus en de consequenties. Wijs patiënt op het bestaan van de patiënten vereniging (Stichting Lichen Sclerosus) en geef een informatiefolder mee (zie ook www.huidarts.info, www.vulvapoli.nl)

Verzorging en leefstijladviezen

- 10 Het dagelijks gebruik van een emolliens wordt aanbevolen.
De anogenitale huid is door de lichen sclerosus kwetsbaar; daarom is het verstandig externe/mechanische irritatie te vermijden (bijvoorbeeld door een aangepast fietszadel, het vermijden van te strakke kleding)

15

Seksuele functie en bekkenbodemspierfunctie

- Lichen sclerosus beïnvloedt de kwaliteit van leven en het seksueel functioneren (Nieuwenhof 2010). Het genitale zelfbeeld kan veranderen, de seksuele respons kan verstoord raken en coïtus kan pijnlijk of onmogelijk worden. Er kan een vicieuze cirkel ontstaan indien door herhaaldelijke pijnlijke coïtus (pogingen) de vaginale bekkenbodemspieren (reflectoir) contraheren en/of de opwinding/lubricatie doen verminderen. Uiteindelijk kan er naast de lichen sclerosus een beeld van vulvair vestibulitis syndroom bestaan (Ramakers, 1997).
Het is belangrijk dat de behandelend arts uitlegt wat de consequenties zijn van lichen sclerosus op het genitaal en op de seksuele relatie:

- 25
- De labia minora kunnen resorberen, waardoor het uiterlijk van het genitaal kan veranderen.
 - De labia minora kunnen fuseren, waardoor de introitus vernauwt, en coïtus bemoeilijkt of onmogelijk kan worden. Bij persisterende dyspareunie ten gevolge van fissuren in de commissura posterior is eventueel chirurgie een optie.
 - Door fusie van de labia minora kan de clitoris afgedekt raken; dit geeft meestal geen direct probleem bij het bereiken van een orgasme. Mogelijk kan er wel indirect door angst en/of pijn verminderde subjectieve opwinding bestaan, met mogelijk orgasmeproblematiek tot gevolg. Indien daar behoefte aan bestaat kan een vibrator de clitorale stimulatie versterken.
 - Reflectoir als reactie op (angst voor) pijn kunnen de bekkenbodemspieren aanspannen, waardoor coïtus (nog meer) bemoeilijkt of onmogelijk wordt. Bespreek het belang van relaxatie van de vaginale bekkenbodermusculatuur. Adviseer eventueel een andere coïtushouding, of de mogelijkheden voor non-coïtale seks.
 - Reflectoir als reactie op (angst voor) pijn kan de opwinding/lubricatie afnemen waardoor coïtus (nog meer) bemoeilijkt of onmogelijk wordt. Bespreek het belang van goede seksuele opwinding. Bij onvoldoende lubricatie kan een (hypoallergeen) lubricatiemiddel gebruikt worden.
 - Het seksueel verlangen kan afnemen, en uiteindelijk kan er een seksuele aversie (weezin tegen seks) ontstaan.

- 45 De patiënt en partner dienen geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van begeleiding door een geregistreerd seksuoloog (zie www.nvvs.info voor een overzicht van geregistreerde seksuologen) voor verbetering seksuele relatie. Doorgaans geeft de seksuoloog informatie, advies, specifieke suggesties en eventueel een intensievere cognitieve gedragstherapeutische behandeling.

- 50 De patiënt en partner dienen geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van begeleiding door een geregistreerde bekkenfysiotherapeut (zie www.nvfb.nl voor een overzicht van geregistreerde bekkenfysiotherapeuten) om het gevoel, de coördinatie en relaxatie van de bekkenbodemspieren te verbeteren. Doorgaans geeft de fysiotherapeut informatie, advies, oefentherapie van de bekkenbodemspieren, eventueel myofeedback, perineummassage, triggerpointmassage, begeleiding pelotetherapie, etc.

Aanbevelingen

Patiënten met dyspareunie (kunnen) worden verwezen naar een geregistreerd seksuoloog en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut.

Literatuur

- 5
- Ramakers MJ, Lunsen van HW. Vulvodynie met als oorzaak vulvair vestibulitissyndroom. Ned Tijdschr Geneesk. 1997;141:2100-5.
 - Lankveld JJ van, Weijnenborg PT, Kuile MM ter. Psychologicprofiles of and sexual function in woman with vulvar vestibulitis and their partners. Obstet Gynecol 1996;88:65-70.
 - Nieuwenhof HP van de, Meeuwis KA, Nieboer TE, Vergeer MC, Massuger LF, Hullu De.
- 10
- The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual functioning. JA.J Psychosom Obstet Gynaecol. 2010 Dec;31(4):279-84

XII. SAMENVATTING THERAPIEKEUZE

- 5 Hoewel er rapportages zijn van lange termijn uitkomsten van verschillende behandelingen voor lichen sclerosus, zijn er weinig gerandomiseerde studies waarbij de verschillende behandelingen zijn vergeleken. Ook de studies over kinderen met lichen sclerosus waren zeer beperkt. Daarom is ervan uitgegaan dat diagnosestelling en behandeling bij kinderen gelijk is aan het beleid bij volwassenen (zie 'Lichen sclerosus bij kinderen').
- 10 Conclusies van studies gebaseerd op algemene populaties geven noodzakelijkerwijs niet de beste behandeling voor de individuele patiënt weer. Bij elke behandelmodaliteit is het belangrijk de factoren die de slagingskans beïnvloeden in ogenschouw te nemen. Ultrapotente corticosteroiden vormen de eerste keusbehandeling bij anogenitale lichen sclerosus. Indien men kiest voor een
- 15 onderhoudsbehandeling met corticosteroiden heeft 0.05% clobetasolpropionaat met tussendoor een emolliëns de voorkeur boven een meer frequente behandeling met minder sterk werkende corticosteroiden (zie hoofdstuk behandeling; corticosteroiden).
Bij ernstige dyspareunie of dysurie ten gevolge van lichen sclerosus kan de mogelijkheid van chirurgisch handelen worden overwogen. Bij chirurgisch handelen moet medebehandeling door een geregistreerd seksuoloog en geregistreerd bekkenfysiotherapeut worden overwogen. Ook bij
- 20 dyspareunie zonder fysiologische oorzaak kan medebehandeling door een geregistreerd seksuoloog en zo nodig door een geregistreerd bekkenfysiotherapeut worden overwogen.
Lokale behandeling met tacrolimus, of pimecrolimus en systemische behandeling met acitretine enciclosporine behoren niet tot de standaardbehandeling van lichen sclerosus. In therapieresistente gevallen zijn dit echter wel middelen die men kan overwegen.
- 25 Het verdient aanbeveling om patiënten tussendoor of in een fase dat er vrijwel geen ziekteactiviteit is de lichen sclerosus -plekken te laten insmeren met een indifferente crème/zalf, zoals cremor vaseline lanette of cetomacrogolis FNA, paraffine vaseline in gelijke delen, oculentum simplex of lanettecrème II FNA.
- 30 De volgende therapieën behoren allemaal niet tot de behandeling van lichen sclerosus: lokale testosteron, lokale progesteron, tretinoïne, cryochirurgie en fotodynamische therapie.

35

40

BIJLAGEN

Evidence tabellen

Evidence tabel: Behandeling lichen sclerosus

Auteur jaartal	Aantal patiënten geïncludeerd (man/vrouw)	Gemiddelde leeftijd patiënten (range)	Maximale duur behandeling	Start effect	Evaluatie datum	Studieopzet/Dosering	Resultaten	Uitkomstmaten/Definitie van succes	Duur remissie	Bijwerkingen genoemd Zo ja, welke?	Aantal uitvallers	Aantal uitval door bijwerkingen	Randomisatie Zo ja. Concealment of allocation?	Blindering	NNT versus placebo	
Chirurgie																
Kulkarni 2009	215 (215/0)	50 (11-85)	-	-	gem. 56 mnd (12-170)	Chirurgie (circumcisie, meatotomie, urethro-plastiek, urethrostomie), retrospectief dossieronderzoek	87% succes, 100% bij circumcisie, combinatie circumcisie en meatotomie en 'one-stage' urethroplastiek	falen, heroperatie, terugkeer van de ziekte	zie follow-up	n.s.	-	-	-	-	-	
Cryochirurgie																
Kastner 2003	31 (0/31)	9 meisjes (gem. 9 jr) 22 vrouwen (gem. 54 jr)	-	-	1-69 mnd	Eenmalig cryochirurgie met één vriescyclus gedurende 4-8 seconden. Daarna desinfecterende baden en paracetamol	16 ptn duidelijke klinische verbetering. Na behandeling geen sclerose, sec. huidveranderingen en bloedingen meer. Minder jeuk en pijn. 2 meisjes en 3 vrouwen recidiveerden. Na 2e of 3e behandeling succesvol	klinische en subjectieve verbetering/remissie	zie follow-up	-	14	n.s.	-	-	-	

Stücker 2005	22 (0/22)	65 (42-85)	-	-	27,8 +/- 14,6 mnd	Follow-up na cryochirurgie met één vriescyclus. Retrospectieve opzet	14/22 recidief na behandeling. Ptn bevelen behandeling matig tot niet aan. Jeuk en pijn significant verminderd.	pijn, jeuk, patiënttevredenheid, dermatologische kwaliteit van leven	recidief na gem 11,7 mnd	langdurige hersteltijd na behandeling	-	-	-	-	-	-	-
---------------------	--------------	------------	---	---	-------------------	--	---	--	--------------------------	---------------------------------------	---	---	---	---	---	---	---

Fotodynamische therapie

Beattie 2006	7 (0/7)	62 (48-78)	65 maal	na therapie	Max 1 jr	UVA1 behandeling (genitaal en bij 2 ptn whole body) bij vrouwen met ernstige langdurig bestaande therapieresistente lichen sclerosus	3 matige verbetering, 2 minimale verbetering, 2 geen verbetering. 2 recidieven na 3 mnd en 1 jr. Herbehandeling minimale en matige verbetering	door arts en patiënten gerapporteerde verbetering	1 pat 3 mnd, 1 pat 1 jr, 3 pat. Langer	1 pat erytheem	-	-	-	-	-	-	-
Hille-manns 1999	12 (0/12)	55 (24-80)	3x	na therapie	6-8 wkn en elke 3 mnd	5-aminolevulinezuur applicatie, na 4-5 uur UVA behandeling bij vrouwen met genitale lichen sclerosus	10/12 vermindering symptomen (voor/na: p < 0,01), na 6 mnd 7/10 nog steeds verbetering. Symptoomreductie gem. 6,1 mnd (3-9). Klinisch bij 10/12 geen verbetering	symptomen gerapporteerd door ptn en door arts beoordeelde klinische verbetering	gem. 6,1 mnd (3-9 mnd) bij 10/12	branderig gevoel, pijn	-	-	-	-	-	-	-
Nistico 2009	5 (3/2)	62	8	na therapie	4 mnd	UVB behandeling, monochromatisch 308 nm. Gem 10 sessies, eenmaal per week	Bij 4/5 reductie grootte en dikte laesies	remissie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zawislak 2009	8 (0/8)	-	2x	na therapie	6 wkn	5-aminolevulinezuur applicatie in patch, daarna UVA behandeling (630 nm)	verbetering symptomen (van 8,1 naar 4,6) en discomfort (van 8,1 naar 6,1). Geen histopathologische veranderingen	pruritus discomfort, histopathologische veranderingen	zie follow-up	pijn	1	-	-	-	-	-	-

Testosteron

Ayhan 1989	23 (0/23)	54,4 (38-70)	6 mnd	6 wkn	6 mnd - 10 jr	Lokale behandeling vulvaire lichen sclerosus met testosteron (2 dd, min 6 wkn)	na 6 wkn 87,7% in remissie. Overige ptn behandeld met alternatief, ook in remissie	remissie	tot einde follow-up	2 ptn androgynen bijwerkingen	-	-	-	-	-	-	-
Bracco 1993	79 (0/79)	57 (27-83)	3 mnd	na therapie	na therapie	RCT met vier armen bij vulvaire lichen sclerosus: testosteron 2% 2dd 3 mnd, progesteron 2% 2 dd 3 mnd, clobetasol propionaat 0,05% 2dd 1 mnd dan 1 dd 2 mnd, crème 2 dd 3 mnd	Remissie symptomen: 75% clobetasol, 20% testosteron, 10% progesteron, 10,5% crème. Clobetasol stat. sign. Verandering huid en histologische veranderingen. In overige groepen niet.	remissie, huidveranderingen, histologische veranderingen	tot einde follow-up	-	-	-	ja, methode onbekend, nee	nee	-	-	-
Cattaneo 1996	32 (0/32)	60 (28-85)	48 wkn	24 wkn	48 wkn	Alle ptn behandeld met 0,5% clobetasol 2dd 4 wkn, 1 dd 8 wkn, 2x/wk 12 wkn. Dan randomisatie. A: 2% testosteron propionaat 1 dd 24 wkn. B: placebo, zelfde behandelingschema	Na 1e deel symptomen en klinische kenmerken verbeterd ($p < 0,001$). Bij testosteron verslechtering ($p < 0,05$), bij placebo geen significant verschil. Placebo minder symptomen dan testosteron ($P < 0,01$)	Symptomen, klinisch oordeel, histologie	-	Testosteron: branderigheid bij applicatie	-	-	ja, ja	enkelblind	-	-	-
Joura 1997	10 (0/10)	61,7 (50-83)	4 wkn	na therapie	na therapie	4 wkn behandeling 2 dd 1 g 2% testosteron propionaat bij vrouwen met vulvaire lichen sclerosus	Stijging serumlevels totaal en vrij testosteron bij alle ptn, bij 8 ptn totaal en bij 7 ptn vrij testosteron boven normale range. Bij 9 ptn verbetering situatie (zelfrapportage: van 5,24 naar 2,52; $p = 0,005$). Bij 4 ptn androgynen kenmerken, reversibel na 4 wkn	Serumlevels totaal en vrij testosteron, rapportage klachten, bijwerkingen	tot einde follow-up	androgynen kenmerken, o.a. vergrote clitoris, verhoogd libido, diepere stem	-	-	-	-	-	-	-

Paslin 1991	5(0/5)	67 (41-89)	3 mnd	na therapie	na therapie	Dubbelblind gerandomiseerd cross-over onderzoek, zonder wash-out periode bij 5 ptn met lichen sclerosus. Behandeling met dihydrotestosteron en placebo	Verbetering uiterlijke kenmerken na dihydrotestosteron. Geen effect na placebo. Geen microscopische veranderingen, behalve vorming elastisch weefsel	Fotografie (verbetering), biopten	tot einde follow-up	-	-	-	ja, met munt, cross-over, ja	ja	-	
Paslin 1996	5 (0/5)	65 (42-82)	3 mnd	na therapie	na therapie	Dubbelblind gerandomiseerd cross-over onderzoek, zonder wash-out periode bij 5 ptn met lichen sclerosus. Behandeling met dihydrotestosteron en testosteron propionaat	Verbetering uiterlijke kenmerken na beide behandeling. Marginaal beter bij testosteron propionaat. Microscopisch verbetering bij beide groepen	Zelf gerapporteerde klachten, fotografie (verbetering), biopten	tot einde follow-up	-	-	-	ja, met munt, cross-over, ja	ja	-	
Sideri 1994	58 (0/58)	56,5 (35-83)	1 jr	na therapie	na therapie	Dubbelblinde prospectieve RCT met testosteron propionaat en placebo, 1 jr behandeling bij vrouwen met vulvaire lichen sclerosus	66,6% in behandelgroep verbetering, 75% in placebogroep. Geen statistisch significant verschil	Zelf gerapporteerde klachten, fotografie (verbetering), biopten	tot einde follow-up	overmatige haargroei in gezicht, exacerbatie pijn, pruritus (nee, pruritus!!!!)	4	4	ja, ja	ja	-	
Skierlo 1987	28 (14/14)	-	?	2 mnd	?	Vgl. testosteronpropionaat met andere behandeling (meest corticosteroïd of oestradiol) bij patiënten met lichen sclerosus	12/14 verbetering in behandelgroep, 3/11 verbetering in controlegroep	vermindering klachten, soepeler worden huid, minder worden rode huid	?	-	3	-	-	-	-	
Corticosteroïden																

Cattaneo 2003	31 (0/31)	58,9 (28-84)	12 wkn	2 wkn	12 wkn	Behandeling cohort vrouwen met lichen sclerosus met 0,1% mo-metason furoaat: 4 wkn 1 dd, dan 8 wkn 2x/wk	Daling cumulatieve klinische ernstscore en symptoomscore (P < 0,001). Na 2 wkn 80,6% symptoomvrij	Cumulatieve klinische ernst- en symp-toomscore	11,6 mnd (gem. follow-up)	-	0	0	-	-	-	-
Dalziel 1993	15 (0/15)	-	12 wkn	12 wkn	23-39 mnd	Behandeling 15 vrouwen met lichen sclerosus met 0,05% clobetasol propionaat 2 dd 12 wkn, daarna ongecontroleerde behandeling	Grote verbetering waarneembaar in alle ptn, bij 5 geen lichen sclerosus meer. Na follow-up nog steeds minder klachten dan voor behandeling	Histologie, foto's, symptomen	23-39 mnd (verbetering t.o.v. situatie voor behandeling)	-	4	2	-	-	-	-
Diakomanolis 2002	54 (0/54)	60 (43-81)	6 mnd	6 mnd	6 en 12 mnd	Behandeling vrouwen met lichen sclerosus met 0,05% clobetasol propionaat. Eerst 2 mnd 2dd, dan 1 mnd 1 dd, dan verdeling: A: naar wens. B: 1 mnd 1 dd, 1 mnd 3x/wk en 1 mnd 2x/wk	6 mnd: 59% t.o.v. 85% CR; 30% t.o.v. 11% PR qua symptomen. Klinisch: 30% t.o.v. 55% CR; 37% t.o.v. 30% PR (p=0,040). 12 mnd: 48% t.o.v. 74% CR; 37% t.o.v. 22% PR symptomen (p=0,043). Klinisch: 26% t.o.v. 41% CR; 41% t.o.v. 33% PR (p=0,299)	Symptomen en klinisch oordeel	12 mnd	voor start verdeling groepen	voor start 8	voor start 3	-	-	-	-
Garzon 1999	10 (0/10)	6,8 (2,5-11,5)	6 wkn	na therapie	4-36 mnd	Behandeling meisjes met vulvaire lichen sclerosus met tweemaal daags clobetasol, diflorason diacetaat of betamethason dipropionaat	Alle kinderen klinische verbetering, 4 ptn aanvullend 2 wkn behandeld, ook CR. Bij follow-up bij 6 ptn terugval, herbehandeling OK	Symptomen en klinisch oordeel	-	irritatie en pijn bij behandeling	-	-	-	-	-	-

Simonart 2008	34 (0/34)	65,4 (44-87)	1 jr	1 mnd	1 jr	1 mnd 1 dd 0,1% betamethason valeraat bij vrouwen met vulvaire lichen sclerosus, daarna 1 jr 1 dd koude creme voor de nacht. Bij relapse opnieuw betamethason.	71% CR, 29% PR na 1 mnd. In follow-up 10 opnieuw behandeld. follow-up vergelijking: minder pruritus (p < 0,001), prikkende sensatie (p < 0,001) en pijn (p < 0,009)	respons, symptomen.	wisselend	-	16	?	-	-	-	-	-
Mazdisnian 1999	8 (0/8)	-	3 mnd	1 mnd	?	1x/mnd intralesionale injectie met 25-30 mg triamcinoline hexaceto-dine 5 mg/ml gedurende 3 mnd. Dan topicale steroïden (afbouw)	Verbetering klinische criteria en symptomen, verbetering histologie. 1 patiënt falen.	Symptomen, klinisch oordeel, histologie	?	Candida-infectie	-	-	-	-	-	-	-
Renaud-Vilmer 2004	83	59,4 (30-92)	-	-	56 mnd (2-228)	0.05% clobetasolpropionaat zalf, 1 maal daags de eerste 3 mnd en daarna 3 keer per week tot complete remissie is bereikt.	CR op 3mnd 54% op 3 jr 32% (95% CI 20-43%), op 6 jr 58%(CI 45-70%)	Symptomen, klinisch oordeel, histologie	16 mnd 50% 48 mnd 16%	Candida-infectie, locale inflammatie	4	3	-	-	-	-	-
Pimecrolimus																	
Nissi 2007	29 (0/29)	61,2 (42-79)	2 mnd?	2 mnd?	6 mnd	2 dd applicatie van pimecrolimus creme op laesies bij vrouwen met lichen sclerosus totdat zij symptoomvrij waren	Bij start: 0% CR, 15% plaques, 85% ulceraties en plaques. 2 mnd: 35% CR, 30% plaques, 35% ulceraties en plaques. 6 mnd: 42% CR, 42% plaques, 16% ulceraties en plaques	Klinisch oordeel	-	ja, pruritus, geen respons	3	2	-	-	-	-	-

Oskay 2006	16 (0/16)	61 (46-75)	3 mnd	3 mnd	12 mnd	2 dd applicatie van pimecrolimus creme op laesies bij vrouwen met lichen sclerosus gedurende 3 mnd	Symptoomscore cumula-tief voor-na daling van 130 naar 43 (p < 0,004); Klinische score cumula-tief daling van 95,5 naar 40 (p < 0,0004). Na 3 mnd 44% CR en 25% PR. Na 12 mnd 44% CR en 31% PR. 4 ptn relapse met herbehandeling	Symptomen en klinisch oordeel	3, 4, 6 en 12 mnd	ja, branderig gevoel na applicatie	-	-	-	-	-	-	-
-------------------	--------------	------------	-------	-------	--------	--	---	-------------------------------	-------------------	------------------------------------	---	---	---	---	---	---	---

Tacrolimus

Hengge 2006	84 (32/52)	59 (5-85)	24 wkn	3 mnd	18 mnd	2 dd applicatie tacrolimus creme bij ptn met lichen sclerosus (anogenitaal en extragenitaal) gedurende 16-24 wkn	16 wkn: 16% CR, 49% PR, 19% geen verandering, 2% progressieve ziekte. 24 wkn: 43% CR, 34% PR, 19% geen verandering, 4% progressieve ziekte. Aangedaan oppervlakte daalde na 16 wkn van 13,6 cm naar 8,4 cm (p<0,01). Selectieve follow-up 18 mnd (n=42): 67% geen actieve ziekte, 19% PR, 10% geen verandering	Respons, symptomen, aangedaan oppervlak	wisselend	ja, veel genoemd: branderigheid, etsing, erytheem, pijn	14	2	-	-	-	-	-
--------------------	---------------	-----------	--------	-------	--------	--	--	---	-----------	---	----	---	---	---	---	---	---

Tretinoïne

Virgili 1995	22 (0/22)	59,5 (39-74)	1 jr	1 jr	4-13 mnd na behandeling	1 dd 0,025% tretinoïne creme 5x/wk 1 jr bij vrouwen met vulvaire lichen sclerosus	Jeuk: 76% CR, 19% PR. Branderigheid: 75% CR. Pijn bij geslachtsgemeenschap: 78% CR, 11% PR. Hyperkeratose: 58% CR, 21% PR. Sclerose: 5% CR, 35% PR. Geschaafde huid: 50% CR, 25% PR. Histopathologisch ook verbeteringen.	Symptomen, klinisch oordeel, histologie	13 mnd max	ja, erytheem, branderig gevoel, schaafplekken	-	-	-	-	-	-	-
---------------------	--------------	--------------	------	------	-------------------------	---	---	---	------------	---	---	---	---	---	---	---	---

Progesteron

Leone 1993	30 (0/30)	(52-78)	6 mnd	na therapie	na therapie	Gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met vulvaire lichen sclerosus: A: 2,5% progesteroncreme 1 dd 1 mnd, dan 3x/wk 5 mnd. B: zelfde schema, maar vaseline	Symptomen: progesteron 14 verbetering, 1 geen verandering. Vaseline: 5 verbetering, 5 geen verandering, 5 verslechtering. Vulvoscopie: progesteron: 12 verbetering, 3 geen verandering. Vaseline: 1 verbetering, 12 geen verandering, 2 verslechtering. Histologie: progesteron: 6 verbetering, 9 geen verandering. Vaseline: 10 geen verandering, 5 verslechtering	Symptomen, vulvoscopie, histologie	-	-	-	-	ja, methode onbekend, nee	-	-	-	-
-------------------	--------------	---------	-------	-------------	-------------	---	---	------------------------------------	---	---	---	---	---------------------------	---	---	---	---

Oxatimide

Origoni 1996	22 (0/22)	53,2 (23-71)	14 dgn	na the- ra-pie	na the- ra-pie	Dubbelblinde gerandomiseerde placebocontroleerde cross-over trial. A: 14 dgn oxatomide, 7 dgn wash-out, 14 dgn placebo. B: schema andersom	In beide groepen minder ernstige klachten na behandeling. Geen verandering in duur klachten. Bij oxatomide meer complete remissie (26% t.o.v. 5,3%, p < 0,05). Overige verschillen niet significant	Symptomen	-	-	3	3	ja, ja	ja	4,8	
Systemische behandeling																
Bousema 1994	78 (0/78)	55 (18-83)	16 wkn	16 wkn	20-22 wkn	Dubbelblinde placebocontroleerde gerandomiseerde studie bij vulvaire lichen sclerosus. A: 16 wkn 1 dd 30 mg acitretine. B: placebo.	Acitretine: 100% ptn verbetering pruritus en branderigheid. Placebo: 79% verbetering pruritus (p < 0,05) en 85% verbetering branderigheid (niet significant). Acitretine vs. placebo: verbetering atrofie 86% vs. 54% (p < 0,05); Hyperkeratose verbetering 76% vs. 27% (p < 0,05); Daling grootte laesies 36% vs. 8% (p < 0,05). Complete tevredenheid 38% vs. 18%. Gedeeltelijk tevreden 51% vs. 41% (p < 0,05)	Symptomen, klinische kenmerken, grootte	-	ja, cheilitis, droge huid, peeling, haarverlies	32	7	ja, ja	ja	Compleet tevreden: 5	
Bulbul 2007	5 (0/5)	53 (48-65)	3 mnd	1 mnd	1 jr	Behandeling vrouwen met ernstige lichen sclerosus met orale cyclosporine 3 of 4 mg/kg/dag. Na verloop van tijd vermindering dosering. Stop behandeling na 3 mnd.	Vermindering symptomen. Geen statistische tests	Symptomen	1 jr	ja, misselijkheid, hypertrichosis, mucositis	-	-	-	-	-	
Buxton 1990	25 (3/22)	56	8 wkn	na the- ra-pie	na the- ra-pie	Dubbelblinde gerandomiseerde placebocontroleerde trial met 4 dd 3 g para-aminobenzoate bij ptn met lichen sclerosus	Geen verschil tussen behandeling en placebo	Symptomen, klinisch oordeel	-	ja, vieze smaak, misselijkheid	4	4	ja, ja	ja	-	

Ioannides 2010	51 (51/0)	57 (38-75)	20 wkn	20 wkn	20/36 wkn	Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 20 wkn 1 dd 35 mg acitretine bij mannen met lichen sclerosus	Acitretine: CR: 36%, PR: 36%, stabiele ziekte: 21%, progressie: 6% Placebo: CR: 6%, PR: 13%, stabiele ziekte: 31%, progressie: 50%. Bij CR bij acitretine: 42% behoud CR na 36 wkn. TCS bij acitretine lager, dus beter dan bij placebo (p < 0,005). Kwal leven bij behandeling met acitretine beter dan voor behandeling (p < 0,0005)	Symptomen, klinisch oordeel, kwaliteit van leven	-	ja, uitgebreid genoemd, zoals: cheilitis, peeling huid, pruritus paronchie, gas-tro-intes-tinaal, hoofdpijn	2	0	ja, ja	ja	CR: 3,3	
Rompanen 1987	39 (0/39)	57 (32-77)	3 mnd	3 mnd	3-6 mnd	Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 0,61 mg/kg/dag etreti-naat 3 mnd bij vulvaire lichen sclerosus	3 mnd zowel etretinaat als placebo minder symptomen dan voor behandeling (p<0,05) 6 mnd: etretinaat 9/18 en placebo 5/14 CR	Symptomen, klinisch oordeel, histologie	3-6 mnd	ja, uitgebreid genoemd zoals dro-ge slijm-vliezen, alopecia, conjunctivitis	7	-	ja, ja	ja	CR: 7,2	

Afkortingen: wkn = weken; mnd = maanden; gem = gemiddeld; jr = jaar; ptn = patiënten ; max = maximaal; pat = patiënt; PR = partiële remissie; CR = complete remissie; CI=confidence interval

Lichen sclerosus, klinisch beeld

Auteur/jaar	Type studie	Populatie	Doel onderzoek	Resultaten	Conclusie

Vander Meijden WI Vulvopathologie				Voortschrijdende sclerosering van de huid en een porcelainwitte verkleuring van de vulva, met verlies van architectuur.	
Barbagli G 2004	Cohort	925 pat voor urethroplastie ivm anterieur urethra strictuur. 130 pat (14%) LS		106 pat (82%); histologische kenmerken LS. 24 pat (18%) histologische variatie. 49 pat (37%) LS van de 'pendulous urethra' 53 pat (41%) panurethrale strictuur	Betrokkenheid van de urethra lijkt meer voor te komen dan werd aangenomen.
Van Rossum 2007	Review		Zoekstrategie niet vermeld.	Klinisch beeld is zeer wisselend. Belangrijkste klacht is jeuk, maar ook branderig gevoel, dyspareunie, dysurie, pijn bij defaecatie. Groep pat met asymptomatische huidafwijkingen. Kinderen klagen vaak over obstipatie tgv pijnlijke fissuren.	Afw bij anogenitale LS op vulva, perineum en perianale gebied. Mn labia minora en majora. Vaginale mucosa is bij LS niet aangedaan. Bij mannen mn preputium, sulcus coronarius en glans penis. 15-2-% extragenitale vorm; romp, bovenbenen, hals, polsen, zeer zelden hoofd. Sporadisch een orale vorm. Genitale initieel erythemateuze glanzende maculae, polygonale papels of plaques die later overgaan in witt atrofische arealen. Huidveranderingen die kunnen optreden bestaan uit rimpeling, teleangiëctasieën, purpura, erosies, fissuren, hyperkeratosen.
Smith 2004	Review		Zoekstrategie niet vermeld.		LS gaat gepaard met jeuk en branderig gevoel. Daarnaast wordt LS meestal beschreven als een dunne, witte gerimpelde huid, wat vaak een figuur-8 laesie vormt. De laesies zijn wit, polygonaal, platte papels of plaques die later atrofische plakvormen. Daarbij soms fissuren en erosies. Soms gesprongen bloedvaatjes. Ingang van de vagina kan nauwer worden. De lokatie van LS varieert; gehele vulva of mn de labia majora en minora. Extragenitale laesies komen minder vaak voor (nek, schouder, borst).
Pugliese 2007				Kliniek vrouwen; van asymptomatisch tot een agressieve vorm. Bij vrouwen mn anogenitale gebied. Klachten; jeuk, branderigheid vulva en perianale gebieden. Eveneens dysurie, dyspareunie, pijn bij defaecatie. Figuur 8 patroon. Fissuren en littekenvorming wat kan leiden tot destructie. Bij mannen; mild tot agressief. Mn de glans penis en de voorhuid, niet periaanaal. Vaker genitaal dan extragenitaal, Klachten; pruritus, branderig gevoel, moeilijk retractie voorhuid, dysurie. Grijswitte verkleuring glans/preputium. Progressie op frenulum wat kan leiden tot phimosis, dunne huid en plaques. In de tijd huid niet rekbaar en gevoelig voor fissuren bij seksuele activiteit. Extragenitaal; binnenzijde dijen, submamair,	Natuurlijk beloop; in mannen en vrouwen kan LS chronisch en progressief worden of een cyclisch beloop met periodes van remissies doormaken. Bij mannen kan LS leiden tot een stenose van de meatus, wat zich kan verspreiden over de gehele urethra en het genitale gebied. De prognose is redelijk goed, mits tijdig behandeld

				nek, schouders, polsen. Zelden mondholte.	
Carlson J.A. 1998	Retrospectief	152 biopten van 121 vrouwen met anogenitale LS tussen 1979 en 1997. 24 biopten van 20 casus extragenitale LS tussen 1994 en 1997. 49 vrouwen vulvectomie ivm plaveiselcelca (wv 10 uit het cohort) 20 pat met extragenitale LS (17 vrouw), gem lft 60 jr (range 25-81jr)		Extragenitaal; 80% asymptomatisch. Aangedaan in afnemende volgorde; romp/nek/oksel/extremititeiten/schedel.	

Lichen sclerosus, diagnostiek

Auteur / jaartal	Type onderzoek	Populatie / Inclusiecriteria	Diagnostische test	Resultaten	Conclusie	Opmerkingen
Bowen AR 2008	Retrospectief	Pat verwezen naar 3e lijn ivm persisterende	Biopsie	90 biopten van 89 pat. 35 biopten; aspecifieke veranderingen.	61% met chron vulvaire pijn hadden een specifieke huidaandoening zoals LS, contactallergie, atopische dermatitis of	

		vulvodynie voor 3 mnd ondanks behandeling. Gem lft 59,1 (26-88jr) Pat waarbij geen klinische diagnose kon worden gesteld; gebiopteerd.		Verder; 22 (24%) LS 19 (21%) contactallergie of atopische dermatitis 4 lichen planus, 10 overig	lichen planus.	
Bochové D.M. 2009	Retrospectief	Analyse van 135 kinderen die een circumcisie ondergingen van aug 2005-jan 2008 ivm persisterende pathologische phimosis nab eh met locale steroiden.	Biopsie	Balanitis xerotica obliterans gediagnosticeerd in 37/135 biopten (27%). In 19/37 kwam de PA overeen met het klinisch beeld. 6 gevallen van meatusstenose; 4 met BXO	27% positief voor BXO. Klinisch beeld gaf een onderschatting. In geval van BXO hogere incidentie van meatusstenose. Conclusie; er is een plaats voor routinematig biopteren na circumcisie ivm pathologische phimosis.	
Carlson J.A. 1998	Retrospectief	152 biopten van 121 vrouwen met anogenitale LS tussen 1979 en 1997. 24 biopten van 20 casus extragenitale LS tussen 1994 en 1997. 49 vrouwen vulvectomy ivm plaveiselcelca (wv 10 uit het cohort) 20 pat met extragenitale LS (17 vrouw), gem lft 60 jr (range 25-81jr)	Biopsie	Typische histologische kenmerk was een band van dermale sclerose (homogeen, bleek, hypocellulaire eosinofiele gehyaliniseerd weefsel) wat een lymphocyttaire, perivascular ontstekingsinfiltraat van variabele dikte scheidt van de epidermis. 20 extragen LS; 80% asymptomatisch, zowel solitair als multipel, rose tot ivoorwit, confluente maculae tot scherpbegrensde plakken. 1 Vrouw met combi met vulvaire LS. Ook hier dermale sclerose en onderliggend ontstekingsinfiltraat.	Verschil met vulvaire LS; extragen LS had meer gebieden met atrofie. Overeenkomsten genitaal/extragenitaal: dermale sclerose, vacuolar interface alterations, verlies van rete ridges, lymphocytair ontstekingsinfiltraat onder de sclerose Diagnostische criteria LS; aanwezigheid van vacuolaire interface reaction pattern naast een focale band met sclerose tussen het lymphocyttaire infiltraat en het epitheel of het bloedvat.	
Scurry 2001	Retrospectief	30 vr; Extragen LS 30 vr; Vulvaire LS 30 vr; VLS en ca	Biopsie	Extragen LS liet een dunnere epidermis zien. Kortere rete lijsten, meer dermaal oedeem en afwezigheid van geassocieerde dermatose zoals spongiotische dermatitis en lichen planus vergeleken met VLS. VLS vlak naast een ca liet een toegenomen epidermale dikte zien, meer dermale fibrose, meer inflammatie en meer intraepitheliale neoplasieën dan LS op afstand.	Zowel extragen als vulvaire LS laten klassieke histologische kenmerken van LS zien. Epidermale dikte van LS is zo'n 3x dikker dan bij extragen LS. De dikte van de epidermis is histologisch niet te onderscheiden van lichen simplex chronicus. Tendens bij VLS is meer sclerose en ontsteking van de dermis. LS op afstand van een ca lijkt meer op VLS zonder ca dan LS vlak naast een ca. Dit laat een dikkere epidermis zien, basale	

					atypie, verlies van de oedemateuze hyaline laag.	
Van de Nieuwenhof H.P. 2008	NSR		Biopsie	2 typen plaveiselcelcarcinoom met div premaligne laesies. Meest voorkomende type; bij oudere vrouwen; gedifferentieerd, gekeratiniseerd, plaveiselcelca in laesies met LS en vaak gedifferentieerde VIN. 2 ^e type bestaat vnl uit niet-gekeratiniseerde carcinomen en komt mn voor bij jongere vrouwen.	Optimaal biopt dmv stansbiopt of incisie biopt, bij voorkeur uit de rand van de laesie, waarbij ook een stukje gezond weefsel wordt meegenomen. Min 4 mm voor een betrouwbare diagnose. Beschr vulvoscopie. Psy en sex problemen. Beschr LS; histologie; dunne epidermis met verlies van rege pegs, vacuolaire veranderingen in de basale laag. Verder een brede band met gehomogeniseerd collageen onder de dermoepidermale junctie en een band met lymfocytair infiltraat onder het homogeniseerde gebied. Oedeem in de dermis van variabele dikte.	Kliniek; recidieven; slechte correlatie tussen de uitgebreidheid en de klachten. Beschrijving kliniek, klachten, beh. Kans op maligniteit.
Saunders NA 2009			Biopsie		Histologie: Atrofie met een dun plaveiselepitheel en verlies van de normale retepegs of epithelial folds. Er is meestal sprake van hyperkeratose. Er is homogenisatie van het dermale collageen met een laag dermaal infiltraat met chronische ontstekingscellen. Bloedingen en oedeem kan aanwezig zijn onder het epithelium tezamen met verlies van elastische vezels.	

Lichen sclerosus, Etiologie

Auteur / Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten geïnccludeerd / Inclusiecriteria	Doel onderzoek	Resultaten	Conclusie	Aanvullende opmerkingen
Reviews						
Van Rossum 2007	Review	-	-	-	De etiologie is grotendeels onbekend. Er zijn aanwijzingen dat een genetische predispositie, hormonale factoren of lokale factoren een rol spelen.	Zoekstrategie niet vermeld.
Smith 2004	Review	-	-	-	Autoimmuun associaties, genetische associaties, immunocytologische associaties, hormonale invloeden, infectieuze associaties.	Zoekstrategie niet vermeld
Antistofvorming/auto immuunaandoening						
Oyama 2003	Retropectief	171 (86 LS, 85 gezonde controles).	Analyse van serum op auto antistoffen gericht tegen extracellulaire matrix proteïen 1 bij patiënten met lichen sclerosus.	Immunoblot van 30 pat liet IgG antistoffen in 20/30 (67%, 95% BI 45-84) zien. Immunoreactiviteit test van de hele groep tegen ECM1 recombinant proteïne; in 64/86 (=74%, 95% BI65-84) positief. In de controle groep 6/85 (7%, 95% BI2-13) positief. Significant verschil.	Bij de meeste patiënten met LS worden auto antilichamen gevonden tegen een specifiek huideiwit ECM1. Dit onderzoek laat niet zien dat deze antilichamen pathogeen zijn, maar dragen bewijs aan voor humorale auto immuniteit in de etiologie van LS.	
Eberz 2008	Prospectief	2800 patiënten die voor routine onderzoek komen in een eerstelijns gynaecologie kliniek.	Inventarisatie van gelijktijdig voorkomen van anogenitale lichen sclerosus en extragenitale psoriasis	200 vrouwen (7,1%) LS, 57 (2%) extragenitale psoriasis vulgaris. 15 vrouwen (0,5%) had beiden. Prevalentie psoriasis bij LS was 7,5% t.o. 1,6% in de controle groep.	Prevalentie van psoriasis bij LS is hoger dan in de algemene populatie. Mogelijk dat dit te maken heeft met dezelfde immuundysregulatie.	Betreft een gynaecologische praktijk in Oostenrijk. Eerste en tweedelijnszorg is daar anders ingedeeld.
Powell J	Retrospectief	30 meisjes, 7-15 jr oud,	Aanwezigheid van	66% HLA DQ7+ t.o. 31% in de controlegroep	Het ontstaan van LS bij	

2000		(Gem lft begin van zkt 5,5 jr.) met anogenitale LS	autoimmuunaandoeningne en HLA-type bij premenarche lichen sclerosus.	2 pat hadden een auto immuun aand. 56% van de ouders/grootouders had een auto immuunaandoening.	kinderen is geassocieerd met HLA-typering. Het werkzame mechanisme erachter is echter onduidelijk.	
Chan I 2004	Retrospectief	90 LS pat. 90 vrouwen (22-88jr)	Het identificeren van auto antilichaam reactieve plaatsens, herkend dmv serum		Ig G auto antilichamen van LS patiënten herkennen multipele antigenen van het ECMI proteïne.	
Scrimin F 2000	RCT	Serum van 68 vrouwen met histologisch bewezen LS werd vergeleken met 53 gezonde controles; 14/68 weefsels werd vergeleken met 14/53.	Vergelijken van serum van gezonde controles met patiënten met LS.	Pat hadden significant lagere aantal circulerende lymfocyten CD3 en CD4 dan controles en een significant hoger aantal autoantistoffen.	LS van de vulva wordt niet veroorzaakt door een T cel gemedieerde respons. Een virale pathogenese is onwaarschijnlijk. De afwezigheid van CD19 en CD 21 sluit een lokale productie van auto antistoffen uit. Deze data bevestigen niet de autoimmuun pathogenese van LS van de vulva.	
Weisberg E.L. 2008	Case report		Beschrijving van een patiënt met lichen sclerosus en segmentale vitiligo.	Zowel vitiligo als LS geassocieerd met autoimmuun aand. Komen soms samen voor. Het onderliggende mechanisme is onbekend.		
Marren P 1995		84 pat met LS (7-91jr), 71; anogenitaal 13 extragenitaal. 357 in controlegroep.	-Persoonlijke en familie anamnese op autoimmuunaandoening -HLA profielen bepaald	45/84 pat (54%) met LS; auto immuun fenomeen HLA DQ7 in 39/78 (50%) met LS & 89 (25%) co. 61/78 (78%) met LS had of DQ7, DQ8 of DQ9 of een combi. 142 (40%) co had dit. Extragenitaal 1/13 A2 antigeen, van genitaal 36/71 (51%)	Er is een associatie met antigenen van het HLA systeem (klasse II antigenen) en een associatie met autoimmuun fenomenen. Dit suggereert een immunologische gemedieerde ziekte. Echter het immunogenetischeprofiel is 1 factor inde etiologie van een multifactoriele ziekte.	
Gao 2005	RCT	187 vr met LS, 354 gezonde controle, engelsen, vulvakliniek.	Diagnose op klinisch beeld + histologie. Genotypering HLA-DR en HLA-DQ antigenen	LS vs controle: DRB1*12 11,2% vs 2,5% (p<0.005) DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010 11,2% vs 2,5%(p<0.05)	HLA-DR en DQ antigenen en haplotypes lijken een rol te spelen in zowel de gevoeligheid als bescherming tegen	

				DRB1*0301/04(DR17) 11,8% vs 25,8% (p<0.05) DRB1*03/DQB1*02DRB1*0301/DQB1*0201/02/03 11,2% vs 24,6% (p<0.0001)	het ontstaan van LS.	
Howard A 2004	Retrospectief klinisch onderzoek	96 vrouwen, vulvapoli dermatologie kliniek	90 serumsamples indirecte immunofluorescentie 18 sera getest op antilichamen (gG subklassen 1,2 en 3. 23 sera getest op IgG4	27/90 (30%) serumsamples werden BMZ antilichamen gedetecteerd dmv indirecte immunofluorescentie. 10/18 antilichamen van IgG subklasse 1,2, 3 positief. IgG4 was bij allen negatief. Directe immunofluorescentie negatief in vivo. Immunoblot; BP180 (collageen XVII) was het meest voorkomende antigeen in 6/7 pat. Vergelijking indirecte immunofluorescentie en klinische data;	In 1/3 van de gevallen antilichamen tegen BMZ aangetoond, maar de directe pathogeniciteit van deze antilichamen is twijfelachtig; lage titers en in maar 1/3 aanwezig.	
Azurdia R.M. 1999		Man met LS (n=58) HLS weefseltypering in vergelijking met een controlegroep (n=602).	HLS weefseltypering in vergelijking patiënten met LS met gezonde controle groep	HLS antigenen klasse II: DR 11; 13/58 (22%) vs 75/602 (13%). DR12; 5/58 (9%) vs 16/602 (3%) (p=0.04) DQ7; 26/58 (45%) vs 189/602 (31%) (p=0.05) Geen verschil in frequentie van halpotype HLA A1, B8, DR3/17, DQ2.	Geen verschil in antigeen frequentie van HLS klasse I. In pat groep toegenomen frequentie van HLS antigenen klasse II: DR11, 13 of 58.	
Birenbaum D.L. 2007	Retrospectief onderzoek	patiënten met LS dmv biopt bewezen (n=211).	Retrospectief onderzoek van de medische statussen tussen 1995-2005 naar de aanwezigheid van schildklierandoeningen in de voorgeschiedenis	63/211 (29,9%) pat met LS had schildklier aandoeningen	De prevalentie schildklierandoening in pat met LS is bijna 30%. 5-30 keer hoger dan in de algemene populatie.	
Borrelia						
Eisendle 2008	Cohort onderzoek	61 pat met LS en 118 in de controle groep (60 negatief, 68 positief).	Focus-floating microscopie voor het detecteren van borrelia species	38/60 (63%) pat met LS en 61/68 (90%) positieve controle met klassieke borreliose. Borrelia afwezig in alle negatieve controles.	Borrelia komt frequent voor in weefselpreparaten van patiënten met LS. Mogelijk dat Borrelia een rol hebben bij de ontwikkeling van LS.	
Farrell AM 1999	Prospectief	16 vrouwen met LS (vastgesteld dmv bioptie), gem lft 61,3 jr (40-85 jr), gem duur van de klachten 4,6 jr(0.1- 17jr).	Onderzoeken van de biopten op aanwezigheid borrelia spirochetes mbv lichtmicroscopie.	Geen aanwijzingen voor spirochetes zoals Borrelia gevonden bij onderzoek met lichtmicroscop.	Geen bewijs dat LS van de vulva verklaard wordt door een infectie.	
Edmonds E 2009		30 mannen met genitale LS. 32 gezonde mannen in de controlegroep.	Testen op borrelia dmv ELISA + IgG Western blotting.	Allen ELISA – IgG Western blotting; 1 controle zwak positief. 53 negatief. 5 LS en 4 controles onbeslist.	Borrelia burgdorferi is niet het veroorzakende organisme van lichen sclerosus.	
Özkan 2000	Retrospectief	10 pat met morphea 12 pat met LS	Biopten worden met behulp van PCR getest op borrelia.	3/10 pat met morphea en 6/12 pat met LS DNA van BB aangetoond	De data uit dit onderzoek suggereren dat BB een rol speelt in de	

					etiopathogenese van zowel morphea als LS.	
Dillon WI 1995	Retrospectief	20 pat met morphea 10 pat met LSA 4 pat met sclerodermie	Huidbiopten testen op borrelia burgdorferi mbv PCR	Geen van de PCR samples liet een reactie zien.	Infectie met BB speelt geen rol in de ontwikkeling van morphea, LSA of sclerodermie.	
Fujiwara H 2010	Retrospectief onderzoek	Huidbiopten van pat uit VS, Japan en Duitsland.	PCR op 3 types Borrelia (burgdorferi, garinii, afzelii).	VS; 0/10 morphea 0/21 LS Duitsland 3/4 morphea 2/10 LSA Japan 2/5 morphea 0/3 LSA	Morphea en LSA in Duitsland en Japan kunnen gerelateerd zijn aan Europese genotypes van Borrelia.	Hele kleine aantallen, geen conclusie op te stellen.
Devito J.R. 1995	Retrospectief	28 pat met morphea 7 pat met LSA	Huidbiopten mbv PCR testen op borrelia burgdorferi	Middels PCR o Bb 0/28 en 0/7 aangetoond.	Deze data zetten vraagtekens bij de rol van Bb in de pathogenese van morphea en ls.	
Alonso-Llamazares J. 1997	Prospectief OZ	14 caus; 8 LS en 6 morphea;	Indirecte immunofluorescentie, histology, kweek en pcr op borrelia brugdorferi	1 patiënten met morphea pos serologie	Deze bevindingen bevestigen de associatie tusse Bb en morphea of LS niet.	
HPV						
Lau PWY 1995		24 pat met laesies penis, 5 controle pat.	Vaststellen prevalentie HPV 6, 11, 16, 18 in biopten van pat met BXO	HPV6 en HPV16 niet gedetecteerd in BXO. HPV 6 in 2 controles.	Genitaal papillomavirus heeft geen sterke associatie met BXO	
Nasca M.R. 2006	Retrospectief	46 volw pat met LS penis en een controlegroep van 46 volw; gematched.	Prevalentie van HPV infecties bij pat met LS penis onderzoeken.	HPV aanwezig in: 8/46=17,4% LS 4/46=8,7% controlegroep OR 2.55, 95% BI 0.73-8.89	Het aantal HPV infecties is veel hoger onder patiënten met genitale LS dan in een gezonde controle groep. LS lijkt dus geassocieerd met een HPV infectie. Mogelijk dat HPV een risicofactor is in het ontwikkelen van maligniteiten.	
Prowse D.M.		26 plaveiselcelca en 20 pat met LS penis.	Onderzoek naar de rol van HPV infectie en expressive	DNA HPV 54% plaveiselcelca en 33% LS. Geen relatie tussen Ki67 en HPV infectie.	Deze studie laat een hoge prevalentie zien van	

2007			van het tumor suppressor eiwit p16 ink4a bij de pathogenese van penisca.	P16 ink4a correleerde met HPV 16/18 in zowel penis LS als ca. In 13/16 plaveiselcelca; associatie met LS in grensgebieden. HPV 7/13ca geassoc met LS en 6/11 ca niet geassoc met LS.	HPV 16 en p16 ink4a, mogelijk dat HPV infectie een rol speelt in het ontwikkelen van penisca.	
Cupp M.R. 1995		42 casus van invasief plaveiselcelca, 13 cis, 12 PIN, 3 verruceus ca en 25 balanitis xerotica obliterans. 29 routine neonatale circumcisie prep en 32 volw circumcisie prep.	Onderzoek naar de prevalentie van HPV bij plaveiselcelcarcinoom van de penis	Prevalentie HPV: 55% (23/42) invasief plaveiselcelca 92% (12/13) CIS 92% 11/12 PIN 0% (0/3) in verruceus ca 4% (1/25) balanitis xerotica obliterans 0% (0/29) neonatale circumcisie 9% (3/32) volw circumcisie. Mn HPV 16	De prevalentie van HPV is significant hoger in de groep met penisca dan in de controlegroep. De prevalentie was hoger in noninvasieve laesies dan in invasief ca. Mogelijk dat HPV een rol speelt.	
Seters M 2007	Retrospectief	27 patiënten	bestuderen histology en HPV status bij patiënt met een VG van LS en VIN.	27 pat met LS en VIN; bij allen LS gerelateerd aan ongedifferentieerd VIN. HPV DNA aanwezig in 8 (31%). 3 pat progressie tot invasief carcinoom.	VIN gerelateerd aan LS is mn van het ongedifferentieerde type. HPV was aanwezig in 31% van de laesies en sterk geassocieerd met hooggradig VIN.	
Overig						
Carlson J.A. 2002	Placebo-gecontroleerd	31 pat met LS en 10 controlepat; histochemische en immunihistochemische behandeling ondergaan.	Onderzoek naar melanogenese		Verskillende mechanismen spelen een rol bij de productie van leucodermie bij LS; verminderde melanine productie, blokkade in de transfer van melanosomen naar keratinocyten, verlies van melanocyten.	
Günthert A.R. 2008	Retrospectief onderzoek	40 premenopausale pat met LS (gem lft 24,1 +/- 5,3 jr) 110 gezonde vrouwen in de controlegroep (gem lft 25,2 +/- 5,1).	Spelen anti-androgenen een rol in het ontstaan van lichen sclerosus?	40/40 OAC t.o. 70/110 in controle groep. Anti androgenen 27/40 (70%) t.o. 35/110 (47,9%). Odds ratio 2.53 (95% BI 1.12-5.75). 12/28 stopte OAC. 36/40 (90%) lokale behandeling. 11/40; imiquimod 5/40 topicale oestrogeen crème 1/40 testosteroncreme 10/14 clobetasol crème, wv 4/14 geen reactie, waarna progeston. 16/40 goede reactie op progesteron. 4/40 zwanger; complete remissie.	Deze data suggereren dat anti-androgenen mogelijke een factor spelen in het ontstaan van LS.	
Sander C.S.		16 patiënten met LS	Huidbiopten van patiënten	Een significante toename van lipide peroxidase	Mogelijk dat oxidatieve	

2004		16 patiënten in een gezonde controle groep	met LS werd onderzocht op oxidatieve schade en vergeleken met patiënten in een gezonde controle groep	producten werd gevonden in de basaalmembraan van de epidermis bij patiënten met LS.	schade aan lipiden, DNA en proteïnen een rol speelt bij de ontwikkeling van LS.	
Ledwig PA 1988	Retrospectief	Pat met LSA van penis (n=20, 14-77 jr oud), 2e lijn. Histologie.	Relatie tussen lichen sclerosus en circumcisie	14/20; circumcisie ivm phimosis. 6/20 al circumcisie ondergaan op volwassen leeftijd; sprake van LSA van de glans penis. Niemand circumcisie op kinderleeftijd ondergaan.	LS van de penis is geassocieerd met het niet hebben ondergaan van een circumcisie op de kinderleeftijd.	
Mallon E 2000		357 pat 146/305 mannen zonder genitale huid aandoeningen hadden circumcisie in VG. Gem lft 41.9 jr (4-93 jr)	Relatie tussen inflammatoire dermatose en circumcisie	De meeste gevallen van inflammatoire dermatose in mannen zonder circumcisie in de VG. LS 51/52 (98%) geen circumcisie ondergaan. Psoriasis 68/94 (72%) Infecties 49/58 (84%) LP 27/39 (69%) Seborroische dermatitis 21/29 (72%) Zoon balanitis 27/27 (100%) Atopisch eczeem 10/21 (48%)	Deze gegevens suggereren dat circumcisie beschermt tegen infectieuze dermatosen van de penis.	

Lichen sclerosus & maligniteit

Auteur, jaartal, titel	Type onderzoek	Populatie + inclusiecriteria	Resultaat	Conclusie	Opmerkingen
Carli P 1995	Prospectief	211 vrouwen met histologisch bewezen LS (gem lft 59,6 jr, range; 25,3-87,6) werden lokaal behandeld met testosteroone of clobetasol en vervolgd. Gem follow up was 1 jr en 8 mnd (range 3 mnd-12 jr en 3 mnd)	3 Vrouwen ontwikkelden een plaveiselcelca van de vulva na meer dan 3 jr follow up. Bij 2 werd in het biopt al een squameuse celhyperplasie gezien. HPV werd niet aangetoond bij deze patiënten.	Het risico op PCC in dit cohort was 317 keer hoger dan in de algemene populatie. Het is echter de vraag of LS vooraf gaat aan PCC of ermee geassocieerd is. Behandeling van de laesies leek niet tot preventie te lijden.	
Jones R.W. 2004	Retrospectief Case control	46 vrouwen tussen 1992 en 2000 met klinisch en histologisch bewezen plaveiselcelca vulva met een	Klachten: irritatie vulva (pruritus, irritatie, gevoelig) Plaveiselcelhyperplasie in 22% van de gevallen, 8% in de controlegroep.	Vrouwen met maligniteit van de vulva en LS in de VG zijn significant ouder dan vrouwen met LS en geen maligniteit. Daarnaast lijkt plaveiselcelhyperplasie een	Groep met LS en maligniteit significant ouder dan groep met

		VG van LS, gem lft 75 jr. 213 nieuwe verwijzingen van LS van de vulva, gem lft 63 jr. Private gynaecologiepraktijk in Nieuw Zeeland	Cellulaire atypie in 67% van de gevallen to 4% in de controlegroep. OR 2.4 (95% BI 1.2-5.2) voor de associatie tussen klinische squameus hyperplasie en maligniteit	onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van maligniteit. Duur van de klachten, verlies van anatomie is geen goede indicator. Behandeling van LS lijkt geen bescherming te bieden.	alleen LS
Carli P. 2003	Retrospectief	77 pat met PCC van de vulva in een vulvakliniek in Florence, Italië 72 pat waren HPV-	27/72 (34,7%) geassocieerd met LS. 8/27 (32%) was diagnose LS gesteld voordat de ca ontdekt werd. Jeuk was het meest voorkomende symptoom.	LS wordt gezien als een mogelijke precursor voor het vulvacarcinoom. Echter een minderheid van de vrouwen met LS ontwikkelt PCC. Maligniteit geassocieerd met LS verschilt niet van ca zonder LS. Geen verschil in variabelen zoals leeftijd, leeftijd puberteit/menopause/geassocieerde dermatosen.	
Renaud-Vilmer C 2004	Prospectief	Doel: het aantal remissie, recidieven en ontwikkeling van LS van de vulva vervolgen na beh met clobetasol en evalueren of beh het risico op maligniteit verlaagt. N=83 vrouwen, gem lft 59,4 jr (range 30-92 jr) poli dermatologie, Parijs. Gemiddelde follow up; 4,7 jr (2 mnd-19 jr)	45/83 (54%) pat compl remissie. Geschatte incidentie van remissie binnen 3 jr was 72% bij vr<50 jr; 23% bij vr 50-70 jr; 0% bij vr >70jr. 8 (9,6%) vr ontwikkelden PCC, gem lft 68,6 jr; 6 pat al carcinoom bij eerste presentatie en onbeh LS en de andere 2 hadden zich niet of grotendeels niet laten behandelen. Leeftijd had geen effect op het voorkomen van recidieven.	Lokale beh met een krachtig steroïd kan LS van de vulva verbeteren. De effectiviteit bij vrouwen boven de 70 jr was in dit onderzoek nihil. Een beschermend effect op het ontstaan van maligniteit wordt gesuggereerd, maar dit onderzoek was te klein om daar een uitspraak over te doen. Het lijkt of transformatie vooral voorkomt bij vrouwen met langbestaande VLS. Bij jongere pat komen recidieven frequent voor.	
Powell J 2001	Retrospectief	20 pat met plaveiselcelcarcinoom van de penis PA preparaten opnieuw onderzocht	8/20 LS in excisiepreparaat; wv 7 goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom. 12/20 geen LS, wv 3 goed gediff plaveiselcelca.	Er is een duidelijke associatie tussen plaveiselcelca van de penis en de aanwezigheid van LS.	
Derrick EK 2000	Retrospectief	21 vrouwen met een plaveiselcelcarcinoom en 2 met een verruceus carcinoom (lft 43-84 jr)	22/23 pat bleken een onderliggende huidaandoening te hebben. In totaal 19 pat met een vorm van LS en 4 pat met lichen planus.	Vrouwen met een chronische dermatose en vooral die met andere risicofactoren (medisch of histologisch) moeten geadviseerd worden zelfonderzoek en iedere nieuwe abnormaliteit te melden, mn iedere zweer, zwelling of irritatie.	
Nasca M.R. 1999	Retrospectief	Alle casus met histologisch bewezen epitheliale maligniteit geassocieerd met LS van de penis van de afgelopen 10 jr werden bekeken.	5/86 blanke niet besneden mannen met LS van de genitaliën lieten maligne of premaligne kenmerken zien.	In deze serie werd transformatie naar maligniteit gevonden in 5,8% van de gevallen van LS van de penis	
Wang S-H 2009		13 pat met genitaal of periaanaal verruceus carcinoom.	Verruceus ca vulva; 5/5 vrouwen LS, Verruceus ca penis; 1/3 mannen LS. Geen LS in het geval van periaanaal verruceus carcinoom.	Verruceus ca van de vulva is geassocieerd met LS.	

Walkden V 1997		28 vrouwen met plaveiselcelca van de vulva op poli perifeer ziekenhuis 1984-1993 (74,6 jr; range 40-91jr)	8/28 histologische bewijs LS (28,5%) 12/21 (57%) klinisch bewijs LS 4/12 met klinisch LS hadden ook histologisch bewijs hiervoor.	Slechte correlatie tussen histologische en klinische diagnose van LS. In beide gevallen wordt LS ondergediagnosticeerd. Meeste gevallen van plaveiselcelca zonder voorafgaande behandeling voor LS.	
Hart 1975	Retrospectief	107 pat PA diagnose LS vulva; klinische data werden uit de patiëntendossiers gehaald.	107 pat, caucasische ras, 4-82 jr oud. 57 pat (53%), 50 jr of ouder. 5 pat invasief carcinoom vulva/perineum bij initiële diagnose LS (59-72jr) 1 pat intraepithelial vulva ca clitoris Meest voorkomende symptom; pruritus (68%) 87% multiële laesies Meest voorkomende plem; labium minus (68%) en labium majus (60%) PA beschr Follow up van 92/107 (86%) (1 mnd-22 jr, mediaan 9,4 jr) 1 pat multifocaal invasief plaveiselcelca, 12 jr na diagnose LS 5/92 (5%) ontw ca op andere plekken (endometrium, long, colon, cervix). 35/81(43%) persisteren LS/recidieven	LS weinig tot geen potentie tot maligne ontaarding vulva en perineum. Maar 1 pat ontwikkelde vulvaca. 5% had al een vulva ca, terwijl ze nog niet bekend waren met LS.	
Renaud-Vilmer C 2009	Retrospectief onderzoek	68 gevallen plaveiselcelca van de penis	22 PIN (penile intraepithelial neoplasia) 26 LS Gedifferentieerde PIN en plaveiselcelhyperplasie was geassocieerd met LS. Ongedifferentieerde PIN werd geassocieerd met 3 types plaveiselcelca en LS met 2 types plaveiselcelca.	Conclusie: Gelijk aan vulvaca word ook plaveiselcelca van de penis geassocieerd met ongedifferentieerde PIN en aan LS verwante gedifferentieerde PIN en plaveiselcelhyperplasie.	
Carlson J.A. 1998	Cohort	Cohort syptomatische VLS; 32 vrouwen, vervolgd gedurende 16 jaar, gem lft 60 jr. 60 vr met plaveiselcelca vulva en controle groep met 36 gevallen met VLS zonder plaveiselcelca.	Sympt VLS; 69% persist kl; 14% progressie, 18% verbetering, geen remissies. 9% kreeg VIN, 21% invasief plaveiselcelca. Voorafgaande aan ontw maligniteit; 4 jr klachten van LS. Vr met plaveiselcelca; 39 (65%) LS. Vergelijking van LS pat met en zonder plaveiselcelca liet significante verschillen zien. Pat met LS en		

			plaveiselcelca; significant ouder en meer aneuploïde DNA inhoud in gebieden zonder VIN.		
Vilmer C 1997	Retrospectief	67 invasief plaveiselcelcarcinoom van de vulva Gem lft 72 jr (24-89 jr). Meest voorkomende lokalisatie van de tumor; labia (56,7%). Meestvoorkomend (80,6%) goed gedifferentieerd plaveiselcelca.	19,4% VIN 76,1% VLS; allen op 2 na waren geassocieerd met plaveiselcelcarcinoom. VLS was geassocieerd met een goed gedifferentieerd plaveiselcelca (98%). Ongediff VIN3 werd vnl geassocieerd met 2 andere types plaveiselcelca. Het klinisch bleef, ziekte vrije en overall survival was significant beter in de ongedifferentieerde VIN3 dan in de LS groep.	Deze bevindingen suggereren dat plaveiselcelca van de vulva op 2 type vulvaire laesies ontwikkelt; gedifferentieerde VIN en plaveiselcelhyperplasie geassocieerd met VLS en ongedifferentieerde VIN3.	
Rouzier R 2001	Retrospectief	108 pat behandeld voor plaveiselcelca van de vulva.	77/108 epitheliale verandering naast het plaveiselcelca. 48% plaveiselcelhyperplasie en LS. Ongedifferentieerd VIN3 in 23% 5 jaaroverleving, resp 39 en 55% Lft <70jr, tumorgrootte <2cm, Invasiediepte <1mm en tumordikte <5mm, negatieve lymfklieren en ongediff VIN III waren voorspellend voor overleving.	Dit onderzoek ondersteunt de visie dat histologisch bewijs van epitheliale veranderingen naast het invasief carcinoom kan helpen bij het onderscheiden van de prognose van patiënten.	Gaat over prognose van pat die al vulvaca hebben.
Leibowitch M. 1990	Retrospectief	78 bipten van pat met plaveiselcelca van de vulva bekeken op aanwezigheid van LS of VIN.	LS 61% VIN 31% VIN III (gedifferentieerd) werd geassocieerd met meer dan 50% van de gevallen met LS.	2 precursor laesies voor invasief ca van de vulva; LS en VIN III (gediff). 61% van de vr had LS, hiervan had 50% ook gediff VIN III. Ongediff VIN III werd niet geassocieerd met LS.	
Barbagli G 2006	Observationeel OZ	130 mannelijke pat met genital LS. Gem lft 42,5 jr. Histologie	11/130 (8,4%) premaligne en maligne histopathologische kenmerken. Hiervan 7 (64%) plaveiselcelca, 2 (18%) Verrucose Carcinoom en 1 (9%) Erythroplasie van Queyrat en 1 (9%) EQ geassoc met plaveiselcelca.	Pat met genitale LS zouden strikt gemonitord moeten worden voor de ontw van neoplastische en preneoplastische laesies.	
Innocenzi D. 2006	Retrospectief	104 bipten van 86 pat met LS glans penis en 9 pat met een penisca bovenop LS.	In de LS viel een grote variatie op van epitheliale veranderingen 4 verschillende patronen van LS histopathologisch gezien. 8/86 (9,3% ontwikkelde een maligniteit. 7/9 gevallen met penisca werden geassocieerd met een specifiek patroon van LS.	Patiënten monitoren met LS penis, mn de patiënten met een specifiek histopathologisch patroon.	

Lichen sclerosus, quality of life

Perineoplastiek

Auteur/jaar	Aantal patiënten	Gemiddelde leeftijd	Evaluatie datum	Studieopzet / dosering
Rouzier 2002	64 (0/64) die perineoplastiek ondergingen voor stenose van de introïtus veroorzaakt door lichen sclerosus	49 (17-28)	3-134 mnd na ingreep (mediaan 34 mnd)	1. (n=64) Vragenlijst m.b.t. klachten dyspareunie en kwaliteit geslachtsgemeenschap

Resultaten	Uitkomstmaten / definitie van succes	Duur remissie	Aantal uitvallers / aantal uitvallers door bijwerkingen	Aantal patiënten geanalyseerd + Mate van bewijs
Voor ingreep D (n)=51, G(n)=13. Na de ingreep D (n)= 4, n=1 recidief na 18 mnd, G(n)=7. Volgende factoren bleken geen significante invloed te hebben op resultaat: dVLS= gemiddeld 60 mnd (8-240), CS n=18 direct perineoplastiek zonder eerst lokaal corticosteroiden therapie. C: n=4 openspringen wond, n=2 retractie vaginale flap en geen verbetering dyspareunie, n=1 perianaal eczeem. PVGS (n)=7. H (n)=6, zij hadden chron. VLS (12-204 mnd)	Aantal pten met dyspareunie (D), aantal pten waarbij geslachtsgemeenschap niet mogelijk/of geen verbetering kwaliteit geslachtsgemeenschap (G). Analyse overige factoren: duur VLS (dVLS), lokale corticosteroiden behandeling (CS), complicaties perineoplastiek (C), aantal pten met perineotomie in VGS (PVGS), geen histologische veranderingen weefsel (H)	n=1 na 18 mnd recidief dyspareunie	14 (12 vielen uit tijdens follow-up i.v.m. verhuizen, n=2 geen respons)	50 + C

Lichen sclerosus, quality of life
Fotodynamische therapie vs seksueel functioneren en depressies

Auteur/jaar	Aantal patiënten	Gemiddelde leeftijd	Evaluatie datum	Studieopzet / dosering
Skrzypulec 2009	37 (0/37) post-menopauzale vrouwen met lichen sclerosus van de vulva	59.58 (50-70)	0,3 mnd	1. (n=37) lokale fotodynamische therapie (80J/cm ² , 40-70mW/cm ²) 6 sessies bij 2-weken interval. 4-5 uur ervoor werd lokaal 10 ml 5-aminolevulinic zuur aangebracht

Resultaten	Uitkomstmaten / definitie van succes	Aantal uitvallers/ (door bijwerkingen)	Aantal patiënten geanalyseerd	Mate van bewijs
FSFI: significant lager na therapie (van 24.6 naar 15.9). FG: niet-significante daling in frequentie geslachtsgemeenschap (74.29% vs 57.14%) PS: stabiel na therapie. PLS: toename na therapie (van 40% naar 68.57%). BDI: significant lager na therapie (12.0 naar 9.0). PD: geen significant verschil (48.65% en 45.94% na therapie)	Female Sexual Function Index (vermindert seksueel functioneren) (FSFI). Frequentie vaginaal geslachtsgemeenschap (FG). Prevalentie vrouwelijk seksuele aandoening (afkappunt is score 26.55) (PS). Prevalentie lubricatiestoornissen (PLS). Beck Depression Inventory (Depressieve symptomen) (BDI). Prevalentie depressieve symptomen (PD)	28 voldeden niet aan inclusie criteria	37	C

Lichen sclerosus, quality of life
Psychologische morbiditeit

Auteur/jaar	Aantal patiënten	Gemiddelde leeftijd	Studieopzet / dosering
Shasi 2010	54 (m/v?) (n=26 responders (16/10)) met genitale LS die een klinische voorlichtingsbijeenkomst bezocht hebben	19-62 (n=26)	1. (n=26) Enquête psychologische morbiditeit

Resultaten	Uitkomstmaten / definitie van succes	Aantal uitvallers	Aantal patiënten geanalyseerd	Mate van bewijs
I (n)=5 (19%), L(N)=7 (27%) reductie libido met 5.6 EH op schaal 1-10, CH: n=1 meatomie, n=1 circumcisie+ urethroplastiek, n=1 partiële vulvectomie, A(n)=15 (58%), DP(n)=7 (27%), IS(n)=5 (19%), St (n)=6 (23%), R (n)=3 (11.5%)	Aantal pt. met: angst infecteren partner (I), reductie libido door cosmetisch uiterlijk aandoening (L), chirurgische ingrepen (CH), ontwikkeling van matige-ernstige angst door aandoening (A), ontwikkeling depressie door LS (DP), klachten van insomnia (IS), Stress tgv ls (St), zorgen om beginnen nieuwe relatie (R)	28	26	C

Lichen sclerosus, quality of life
Follow-up in de 2e lijn

Auteur/jaar	Aantal patiënten	Studieopzet / dosering	Resultaten
-------------	------------------	------------------------	------------

Balasubramaniam 2007	41 (m/v?) pt met lichen sclerosus dat 18 mnd geleden klinisch gediagnosticeerd is	Enquête werd verstuurd naar patiënten die 18 maanden geleden klinisch gediagnosticeerd waren met LS. Hierin werd gevraagd hoe vaak ze sinds de diagnose op controle kwamen bij hun huisarts	T (n)= 14 (36%) binnen 12 mnd, (n)=10 (26%) tussen 12-24 mnd, (n)=15 (38%) geen controle. geen LO (n)= 5. M(n)= 27 (69%) clobetasolpropionaat 0.05% 1x p/wk. (n)= 5 (13%) overige lokale therapie
-------------------------	--	--	--

Uitkomstmaten / definitie van succes	Aantal uitvallers / aantal uitvallers door bijwerkingen	Aantal patiënten geanalyseerd	Mate van bewijs
Enquête aantal pt: tijdsduur controle bij huisarts (T), geen lichamelijk onderzoek controle (geen LO), medicatiegebruik (M)	2	39	C