

S3-Leitlinie

Lichen sclerosus

AWMF-Register-Nr.: 013-105, 2025

Version 1.0

ICD-10 Code: N90.4; N48.0; L90.0

Schlagwörter: Lichen sclerosus, genitaler Lichen sclerosus,

Zitation der Leitlinie: Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG): S3 Leitlinie „Lichen sclerosus“ (AWMF-Reg.-Nr. 013-105). Version 1.0, 06/2025. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-105>, zuletzt abgerufen: XX.XX.XXXX

Stand: 16.06.2025

Gültig bis: 15.06.2030



Inhaltsverzeichnis

I. Hinweise zur Anwendung der Leitlinie / Haftungsausschluss	4
II. Ergänzende Dokumente	6
III. Methodik	6
IV. Finanzierung	8
V. Ziele der Leitlinie	9
VI. Zielgruppe dieser Leitlinie	9
VII. Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick	10
1. Einleitung.....	13
1.1 Definition der Krankheit	13
1.2 Genetische Prädisposition	13
1.3 Assoziierte Erkrankungen	13
2. Epidemiologie.....	14
2.1 Inzidenz/Prävalenz	14
2.2 Alter bei Beginn der Erkrankung	14
2.3 Geschlechterverhältnis.....	15
3. Klinisches Erscheinungsbild und Folgen der Erkrankung	15
3.1 Klinische Präsentation bei Mädchen und Frauen.....	15
3.2 Klinische Präsentation bei Jungen und Männern.....	16
3.3 Klinische Präsentation des extragenitalen LS.....	17
3.4 Symptome des LS	17
3.5 Klinische Zeichen von LS.....	18
3.6 Komplikationen	19
4. Triggerfaktoren.....	20
5. Diagnosestellung	23
5.1 Histopathologie	24
5.2 Weitere Untersuchungen:	28
5.3 Differentialdiagnosen:	28
5.4 Diagnostik bei Kindern:	28
6. Einführung in das therapeutische Management.....	29
6.1 Ziele der Behandlung.....	29
6.2 Bewertung des Behandlungserfolgs.....	29
7. Behandlung.....	30
7.1 Hautpflege und allgemeine Therapieempfehlungen	30
7.2 Topische Therapien	33
7.3 Platelet rich plasma (PRP)	48

7.4 UV Therapie	52
7.5 Photodynamische Therapie	54
7.6 Laser-Therapie	55
7.7 Kryotherapie	60
7.8 Systemische Therapie	61
7.9 Chirurgische Interventionen	65
8. Besonderheiten des extragenitalen LS	74
9. LS in der Schwangerschaft	75
10. Schmerzen bei LS	77
11. Nachsorge	79
12. Patientenschulung	82
13. Interdisziplinäres Management	87
14. Verbesserung der Patientenversorgung	88
VIII. Limitationen der Leitlinie	90
IX. Forschungsbedarf	90
X. Informationen zu dieser Leitlinie	93
a. Projektdaten	93
b. Expertenkommission und Methodengruppe	95
c. Referenzen	97
d. Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten	121

I. Hinweise zur Anwendung der Leitlinie / Haftungsausschluss

Bei dieser Leitlinie handelte es sich um eine Adaption der EuroGuiDerm Guideline on lichen sclerosus von Kirtschig G et al., deren finale Fassung unter <https://doi.org/10.1111/jdv.20082>¹ und <https://doi.org/10.1111/jdv.20083>² veröffentlicht ist und zudem auf der Webseite des European Dermatology Forum (<https://www.guidelines.edf.one/edf-guidelines-and-consensus-statements>) zur Verfügung steht (lizenziert unter CC BY NC 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Die EuroGuiDerm Guideline on lichen sclerosus wurde gemäß dem EuroGuiDerm Methods Manual v1.3 entwickelt, welches auf der Webseite der European Dermatology Forum (EDF) im Unterabschnitt „EuroGuiDerm/EDF Guidelines“ zu finden ist: <https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>.

Die Autoren haben die Übersetzung der EuroGuiDerm-Leitlinie sorgfältig überprüft, kommentiert und an einigen Stellen angepasst und aktualisiert. Zudem wurden die Leitlinieninhalte an die Versorgungssituation im deutschsprachigen Raum angepasst. Alle Empfehlungen wurden im Rahmen des Adaptierungsprozesses durch das deutschsprachige Leitliniengremium neu abgestimmt. Für weitere Informationen, auch bezüglich des Konsensverfahrens gemäß dem AWMF-Regelwerk, siehe Abschnitt Methodik sowie den separat veröffentlichten Methodenbericht.

Die Verwertungsrechte der deutschsprachigen Leitlinie liegen bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Die Leitlinie wird unter der Creative Commons License CC BY-NC 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/de>) veröffentlicht.

Besondere Hinweise / Disclaimer

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen dienen als Hilfestellung für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung.

Die Anwender*innen der Leitlinie bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Die individuelle Aufklärung, unter anderem über unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, eine Off-label-Verordnung und die Prüfung auf das Vorliegen von Kontraindikationen obliegt der verordnenden Ärztin bzw. dem verordnenden Arzt.

Empfehlungen in der Leitlinie beziehen sich in der Regel auf standardisierte klinische Situationen. Daher kann und muss unter Umständen von den ausgesprochenen Empfehlungen abgewichen werden. Entscheidungen über die Versorgung müssen unter Berücksichtigung aller individuell relevanten Gegebenheiten getroffen werden.

Anwender*innen müssen die Informationen in dieser Leitlinie unter Rückgriff auf die entsprechenden Fachinformationen sorgfältig überprüfen, zum Beispiel ob die Empfehlungen in Bezug auf Dosierung, Dosierungsschemata, unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen und Arzneimittelwechselwirkungen vollständig, korrekt, aktuell und angemessen sind. Dies gilt auch für Dosisadaptation entsprechend des Alters, des Körpergewichts oder bei Komorbiditäten. Im Zweifelsfall sind entsprechende Fachleute zu konsultieren.

In dieser Leitlinie enthaltene Angaben zur Dosierung von Produkten und Medikamenten reflektieren die Meinung der Leitlinienkommission.

In Hinblick auf die Sicherheit der thematisierten Interventionen beschränkt sich die Leitlinie auf die von der Leitlinienkommission priorisierten Aspekte. Eine umfassende Bewertung aller verfügbaren Sicherheitsinformationen für die thematisierten Interventionen wurde nicht vorgenommen.

Sollten Unstimmigkeiten oder andere Aspekte auffallen, sollen diese im allgemeinen Interesse der Leitlinienredaktion gemeldet werden.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt und jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Zustimmung der Leitlinienredaktion unzulässig und strafbar.

II. Ergänzende Dokumente

- Evidenzreport
- Leitlinienreport
- PowerPoint Slideset zur Leitlinienimplementierung

Alle Dokumente finden Sie in aktueller Version auf folgender Seite:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-105>

III. Methodik

Für weitere Informationen, siehe auch Leitlinienbericht (www.awmf.org).

Wie oben erläutert handelte es sich bei dieser deutschsprachigen Leitlinie um eine Adaption der EuroGuiDerm Guideline on lichen sclerosus von Kirtschig G et al.^{1,2} Eine Genehmigung zur Adaptierung und partiellen Übernahme der Erstautorin der europäischen Quellleitlinie Gudula Kirtschig liegt vor.

Die Adaptierungsgrundlage wurde zudem um wesentliche Inhalte und Aspekte des deutschsprachigen Versorgungsraums ergänzt. Einige Inhalte aus der Adaptierungsgrundlage wurden angepasst.

Die Evidenzgrundlage (siehe separaten Evidenzreport (www.awmf.org)) dieser Leitlinie entspricht der der Adaptierungsgrundlage.^{1,2} Der Evidenzbericht wurde für die deutschsprachige Adaptierung nicht angepasst oder aktualisiert. An einigen Stellen dieser Leitlinie wurden von den Autor*innen jedoch neuere Studien zitiert und referenziert, die erst nach Abschluss der Evidenzaufbereitung publiziert worden sind. Diese Studien sind im Evidenzbericht nicht enthalten.

Empfehlungsstärken:

Zur standardisierten Darstellung der Empfehlungen wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Begrifflichkeiten und Symbole verwendet.

Tabelle 1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung für eine Vorgehensweise	„...soll...“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung für eine Vorgehensweise	„...sollte...“	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen individueller Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.

<u>Keine Empfehlung</u> bezüglich einer Vorgehensweise	„... kann erwogen werden ...“	⇔	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis, etc.)
<u>Schwache Empfehlung</u> gegen eine Vorgehensweise	„...sollte nicht...“	↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden.
<u>Starke Empfehlung</u> gegen eine Vorgehensweise	„...soll nicht...“	↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.

Legende: Modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. ³

Konsensusprozess:

Nach der Übersetzung der Adaptierungsgrundlage, Anpassung der Hintergrundtexte und der Empfehlungsentwürfen sowie 4 digitalen Vorabstimmungen via Lime-Survey (siehe Leitlinienreport) wurden im Rahmen digitaler Konsensuskonferenzen am 27.01.2025 und 03.02.2025 die Vorschläge der Empfehlungen präsentiert und unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch den AWMF Leitlinienberater PD Dr. Ricardo Niklas Werner moderiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von den Gruppenmitgliedern diskutiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die mündliche Diskussion über die Empfehlungen, falls nötig eine Vorabstimmung mit anschließender weiterer Debatte sowie darauffolgend die endgültige Abstimmung. Empfehlungsentwürfe die in den Vorabstimmungen bereits 100% Zustimmung erreicht hatten wurden präsentiert. Eine erneute Konsentierung erfolgte bei diesen Empfehlungen nur, wenn noch Diskussionsbedarf bestand. Alle nominierten Vertreter*innen der beteiligten Fachgesellschaften hatten jeweils ein Stimmrecht. Stellvertretende Mandatsträger*innen erhielten ein Stimmrecht, wenn der/die jeweilige Vertreter*in nicht anwesend waren.

Es wurde generell ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75% Zustimmung). 83 Empfehlungen konnten mit „starkem Konsens“ verabschiedet werden und 9 Empfehlungen mit „Konsens“. Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert.

Die Empfehlungen zu den Kapiteln Patientenschulung und Verbesserung der Patientenversorgung, die in den Vorabstimmungen keine 100% Zustimmung erreicht hatten, wurden in einer nachgelagerten Onlineabstimmung (via Lime-Survey) nach Anpassung der Empfehlungstexte abgestimmt.

Umgang mit Interessenskonflikten

Die Interessenskonflikte wurden mit Hilfe des AWMF-Formulars von allen an der Leitlinie beteiligten Personen erfasst. Anschließend erfolgte eine Klassifikation und Bewertung der Interessenskonflikte nach den Regeln der AWMF durch die Division of Evidence based Medicine (dEBM) nach den folgenden Kriterien:

- Kein: Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie

- Gering: Honorare für Vortrags-/Schulungstätigkeiten oder Autorenschaften ≤ 1.500 € pro Jahr (im Durchschnitt), Forschungsmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie
- Moderat: Honorare für Berater-/ Gutachtertätigkeiten oder Mitarbeit in medizinischem Beirat /AdBoard ≤ 15.000 € pro Jahr (im Durchschnitt) oder Honorare für Vortrags-/Schulungstätigkeiten oder Autorenschaften > 1.500 € pro Jahr (im Durchschnitt) mit Themenbezug zur Leitlinie
- Hoch: Honorare für Mitarbeit in medizinischem Beirat /AdBoard > 15.000 € pro Jahr (im Durchschnitt) oder persönliche Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie

Honorare von Herstellern von Produkten mit Themenbezug zur Leitlinie, bei denen die Produkte jedoch nicht mehr dem Patentschutz unterliegen und mehrere Generika verfügbar sind, wurden als geringe Interessenskonflikte bewertet.

Es war geplant, Personen mit hohen Interessenskonflikten von der Leitlinienentwicklung auszuschließen. Da jedoch keiner der Beteiligten hohe Interessenskonflikte angab, kam es folglich zu keinem Ausschluss. Die Bewertung der Interessenskonflikte wurde zu Beginn der Kick-off Veranstaltung am 15.04.2024 und zu Beginn der Konsensuskonferenz am 27.01.2025 vorgestellt. Eine geplante Diskussion dieser fand nicht statt, da keiner der Beteiligten Einwände hervorbrachte. Eine Darstellung der Interessenskonflikterklärung ist im Anhang der Leitlinie zu finden.

Externer Review

Ein ausgiebiger externer Review erfolgte im Rahmen der Erstellung der europäischen Leitlinien. Dieser umfasste u.a. verschiedene nationale Fachgesellschaften, Vertreter der pharmazeutischen Industrie sowie die Mitglieder des European Dermatology Forums. Die Freigabe der vorliegenden deutschsprachigen Fassung erfolgte nach Begutachtung durch die 2+2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft / des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen und dem Vorstand der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften.

Aktualisierung / Gültigkeit

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 14.06.2030. Ansprechpartner*innen für eine Aktualisierung der Leitlinie sind Frau PD Dr. Gudula Kirtschig, Frau Prof. Dr. Linn Wölber und Herr Prof. Günthert.

Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Vorliegen neuer gesetzlicher Vorschriften, die eine Revision der Empfehlungen erfordern.

IV. Finanzierung

Die deutsche adaptierte Fassung der englischsprachigen EuroGuiDerm-Leitlinie wurde durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. und die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und

Geburtshilfe e.V. finanziert. Die Entwicklung des englischsprachigen Originals ist durch das EuroGuiDerm Centre for Guideline Development gefördert worden.

V. Ziele der Leitlinie

Ziele in der Erstellung der Leitlinie waren:

- Verbesserung der Versorgung der Patient*innen durch die Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie. Dies soll sicherstellen, dass alle Betroffenen eine konsistente und qualitativ hochwertige Behandlung erhalten, unabhängig von ihrem Aufenthaltsort oder dem spezifischen Behandlungsteam.
- Optimierung der Kenntnisse der Behandler*innen bezüglich Krankheitsbild, Komorbidität, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Durch die Leitlinie sollen Behandler*innen mit den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und bewährten Praktiken vertraut gemacht werden, um eine fundierte und wirksame Behandlung anbieten zu können.
- Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit. Da der Lichen sclerosus verschiedene Fachdisziplinen betrifft, ist eine koordinierte und ganzheitliche Herangehensweise notwendig. Die Leitlinie soll die Zusammenarbeit zwischen den relevanten Fachbereichen stärken.
- Unterstützung der Patient*innen bei der Selbsthilfe. Die Leitlinie soll nicht nur Behandler*innen, sondern auch Patient*innen und deren Angehörigen als Informationsquelle dienen, um ein besseres Verständnis der Erkrankung zu fördern und die aktive Teilnahme an der eigenen Gesundheitsversorgung zu ermöglichen.
- Steigerung der Forschungsaktivitäten und des Wissensstandes über Lichen sclerosus. Indem die Leitlinie aktuelle Forschungsergebnisse einbezieht und Forschungslücken aufzeigt, sollen zukünftige Studien angeregt und eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten gefördert werden.
- Sicherstellung der Qualitätssicherung in der medizinischen Versorgung. Durch die Implementierung der Leitlinie können Qualitätsstandards etabliert und regelmäßig überprüft werden, um eine gleichbleibend hohe Behandlungsqualität zu gewährleisten.
- Verbesserung der Prävention und Früherkennung von Lichen sclerosus. Die Leitlinie soll dazu beitragen, Risikofaktoren und Frühsymptome der Erkrankung besser zu erkennen, um frühzeitig intervenieren und die Krankheitsprogression verhindern zu können.

VI. Zielgruppe dieser Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatolog*innen, Gynäkolog*innen, Urolog*innen, Kinder- und Jugendmediziner*innen, Kinderchirurg*innen, Koloproktolog*innen, Sexualtherapeut*innen und Physiotherapeut*innen in Klinik und Praxis. Des Weiteren soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern und Vertreter*innen anderer medizinischer Fachrichtungen, die an der Behandlung des Lichen sclerosus beteiligt sind, zur Orientierung dienen.

VII. Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

Die folgende Übersicht stellt die wichtigsten therapeutischen Empfehlungen dieser Leitlinie dar. Diese Darstellung beinhaltet keine umfassende Präsentation der Leitlinieninhalte und dient nur der orientierenden Übersicht. Ausführliche Empfehlungen unter Berücksichtigung verschiedener klinisch relevanter Situationen finden sich im Leitlinientext.

Frauen mit genitalem Lichen sclerosus

Zusätzlich zur Standardtherapie soll bei Frauen mit genitalem LS eine Basistherapie mit Emollientien erfolgen.	↑↑
Bei Frauen mit genitalem LS soll eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III oder IV erfolgen.	↑↑
Bei Frauen mit genitalem LS sollte eine Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (off-label) als zweite Wahl oder als zusätzliche topische Therapie erfolgen, wenn die topische Therapie mit Glukokortikoiden kontraindiziert oder nicht ausreichend wirksam ist.	↑
Wenn bei Frauen mit genitalem LS eine systemische Therapie erforderlich ist, sollte diese, unter Berücksichtigung der Teratogenität, mit Acitretin (off-label) erfolgen.	↑
Wenn bei Frauen mit genitalem und/oder extragenitalem LS eine systemische Therapie erforderlich ist, sollte diese, unter Berücksichtigung der Teratogenität, mit Methotrexat (off-label) erfolgen.	↑
Bei Frauen mit genitalem LS, die trotz leitliniengerechter Behandlung mit topischen Glukokortikoiden eine persistierende Stenose des Introitus vaginae haben, welche mechanische Probleme bei der Miktion oder beim Geschlechtsverkehr verursacht, sollte eine Adhäsiolyse / Synechiolyse / Perineoplastik oder anatomische Vulvaplastik durchgeführt werden.	↑

Mädchen mit genitalem Lichen sclerosus

Zusätzlich zur Standardtherapie soll bei Mädchen mit genitalem LS eine Basistherapie mit Emollientien erfolgen.	↑↑
Bei Mädchen mit genitalem LS soll eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III* oder IV* erfolgen.	↑↑
Bei Mädchen mit genitalem LS sollte eine Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (off-label) als zweite Wahl oder als zusätzliche topische Therapie	↑

erfolgen, wenn die topische Therapie mit Glukokortikoiden kontraindiziert oder nicht ausreichend wirksam ist.	
---	--

Männer mit genitalem Lichen sclerosus

Zusätzlich zur Standardtherapie sollte bei Männern mit genitalem LS eine Basistherapie mit Emollientien erfolgen.	↑
Bei Männern mit genitalem LS soll eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III oder IV erfolgen.	↑↑
Bei Männern mit genitalem LS sollte eine Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (off-label) als zweite Wahl oder als zusätzliche topische Therapie erfolgen, wenn die topische Therapie mit Glukokortikoiden kontraindiziert oder nicht ausreichend wirksam ist.	↑
Wenn bei Männern mit genitalem LS eine systemische Therapie erforderlich ist, sollte diese mit Acitretin (off-label) erfolgen	↑
Wenn bei Männern mit genitalem und/oder extragenitalem LS eine systemische Therapie erforderlich ist, sollte diese, unter Berücksichtigung der Teratogenität, mit Methotrexat (off-label) erfolgen.	↑
Bei Männern mit LS bedingter Phimose, die nicht auf eine leitliniengerechte Behandlung, zum Beispiel mit topischen Glukokortikoiden, angesprochen hat, soll eine Zirkumzision, vorzugsweise mit Entfernung der gesamten Vorhaut, erfolgen.	↑↑
Bei Männern mit LS bedingter isolierter Verkürzung des Frenulums, die nicht auf eine leitliniengerechte Behandlung, zum Beispiel mit topischen Glukokortikoiden, angesprochen hat, sollte eine Frenuloplastik mit lokaler Triamcinoloninjektion oder Nachbehandlung in Form lokaler Glukokortikoide erfolgen.	↑
Bei Männern mit LS bedingten Harnröhrenstrikturen, die mechanische Probleme bei der Miktion oder beim Geschlechtsverkehr verursachen, soll eine Urethroplastik mit Mundschleimhauttransplantat durchgeführt werden.	↑↑
Bei Männern mit LS-bedingter Meatusstenose, die nicht auf eine leitliniengerechte Behandlung mit topischen Glukokortikoiden angesprochen hat, sollte eine Meatusplastik erfolgen.	↑

Jungen mit genitalem Lichen sclerosus

Zusätzlich zur Standardtherapie sollte bei Jungen mit genitalem LS eine Basistherapie mit Emollientien erfolgen.	↑
Bei Jungen mit genitalem LS soll eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III* oder IV* erfolgen.	↑↑
Bei Jungen mit genitalem LS sollte eine Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (off-label) als zweite Wahl oder als zusätzliche topische Therapie erfolgen, wenn die topische Therapie mit Glukokortikoiden kontraindiziert oder nicht ausreichend wirksam ist.	↑
Bei Jungen mit LS bedingter Phimose, die nicht auf eine leitliniengerechte Behandlung, zum Beispiel mit topischen Glukokortikoiden, angesprochen hat, soll eine Zirkumzision, vorzugsweise mit Entfernung der gesamten Vorhaut, erfolgen.	↑↑
Bei Jungen mit LS bedingter isolierter Verkürzung des Frenulums, die nicht auf eine leitliniengerechte Behandlung, zum Beispiel mit topischen Glukokortikoiden, angesprochen hat, sollte eine Frenuloplastik mit lokaler Triamcinoloninjektion oder Nachbehandlung in Form lokaler Glukokortikoide erfolgen.	↑
Bei männlichen Jugendlichen mit LS bedingten Harnröhrenstrikturen, die mechanische Probleme bei der Miktion oder beim Geschlechtsverkehr verursachen, soll eine Urethroplastik mit Mundschleimhauttransplantat durchgeführt werden.	↑↑
Bei Jungen mit LS-bedingter Meatusstenose, die nicht auf eine leitliniengerechte Behandlung mit topischen Glukokortikoiden angesprochen hat, sollte eine Meatusplastik erfolgen.	↑

Patient*innen mit extragenitalem Lichen sclerosus

Zusätzlich zur Standardtherapie sollte bei extragenitalem LS eine Basistherapie mit Emollientien erfolgen.	↑
Bei Patient*innen mit extragenitalem LS sollte eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III* oder IV* erfolgen.	↑
Bei Patient*innen mit extragenitalem LS soll eine UV Therapie eingesetzt werden.	↑↑
Wenn bei erwachsenen Patient*innen mit genitalem und/oder extragenitalem LS eine systemische Therapie erforderlich ist, sollte diese, unter Berücksichtigung der Teratogenität, mit Methotrexat (off-label) erfolgen.	↑

1. Einleitung

1.1 Definition der Krankheit

Der Lichen sclerosus (LS) ist eine entzündliche Hauterkrankung, die typischerweise den anogenitalen Bereich betrifft, wo sie Juckreiz und Schmerzen verursacht. Die Erkrankung kann bei Frauen und Männern zu sexuellen Störungen und Miktionsstörungen führen, kann jedoch auch asymptomatisch verlaufen. Frühsymptome sind unter anderem urologische Symptome, Dyspareunie oder postkoitale Rhagaden.^{4,5} Die ersten Anzeichen von LS sind in der Regel eine Aufhellung der genitalen Haut, manchmal Rötung und Ödeme; im Verlauf können Fissuren, Vernarbungen, Atrophie und Fusionen von Strukturen auftreten. Der LS bedingt im Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für das Entstehen lokaler Karzinome, üblicherweise Plattenepithelkarzinome. Bei einer Minderheit der Patient*innen tritt die Krankheit auch außerhalb des Genitalbereichs auf. Der Verlauf des LS ist in der Regel chronisch. Die Behandlungsergebnisse bleiben oft, insbesondere bei verzögerter Einleitung einer adäquaten Therapie, unbefriedigend, da es trotz Behandlung zu einer beeinträchtigenden Sklerosierung kommen kann.⁶⁻⁹ Es gibt Hinweise darauf, dass LS bei Männern nach einer Zirkumzision in Remission gehen kann, jedoch fehlen gute Studien dazu.

Synonyme wie Kraurosis vulvae, Balanitis xerotica obliterans und white-spot disease sind veraltete Begriffe und sollten nicht mehr verwendet werden. Das Suffix 'et atrophicus' wurde fallengelassen, da einige Fälle von LS mit einem hypertrophen, anstatt atrophen, Epithel assoziiert sind.

LS hat einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patient*innen, daher ist es wichtig, das Bewusstsein für diese nicht selten auftretende Krankheit zu verbessern, um sie frühzeitig diagnostizieren und behandeln zu können.^{10,11,12}

1.2 Genetische Prädisposition

Eine genetische Veranlagung des LS wird vermutet. Eine positive Familienanamnese von LS wird bei 5,4% bis 12% der Patient*innen mit genitalem LS in britischen, italienischen, schweizerischen und niederländischen Studien beobachtet.^{5,13-17} Es ist jedoch davon auszugehen, dass das familiäre Auftreten möglicherweise noch höher ist.^{5,14,18}

Bisher sind keine genetischen Untersuchungen an größeren Kohorten durchgeführt worden, die tiefere Einblicke in die Pathogenese ermöglichen.

Immunologische Erkenntnisse

Beim LS besteht das entzündliche Infiltrat aus T-Zellen. Terlou et al. beschreiben einen autoimmunen Phänotyp.¹⁹ Ob auch humorale Pathomechanismen eine Rolle spielen, ist noch nicht geklärt.

1.3 Assoziierte Erkrankungen

Entzündliche Autoimmunerkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere Hashimotothyreoiditis (am häufigsten), Vitiligo, Alopecia areata, entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis, primär biliäre Zirrhose, perniziöse Anämie, zirkumskripte Sklerodermie/Morphea, systemischer Lupus erythematosus, frontale fibrosierende Alopezie, und Multiple Sklerose werden bei Patient*innen mit genitalem LS häufiger beschrieben als in der Allgemeinbevölkerung. Diese Assoziationen treten bei Frauen (19% bis 54%) häufiger als bei Männern auf (3% bis 5%).²⁰⁻³³ Auch eine Psoriasis vulgaris, eine atopische Dermatitis oder ein Diabetes mellitus wurden in LS-Patientenkollektiven häufiger beschrieben.^{16,34-40}

Frauen mit LS können auch andere Blasen-, Darm- und Schmerzkomorbiditäten haben. In einer Fallserie von 308 Frauen mit LS, die in einer Vulva-Klinik behandelt wurden, berichteten die Patientinnen von Zuständen überaktiver Blase (15,3%), Stressinkontinenz (27,9%), Verstopfung (32,5%), Reizdarmsyndrom (19,5%), Schilddrüsenfunktionsstörung (33,1%)⁴¹, Fibromyalgie (9,1%), Kiefergelenkstörung (13,0%) und Vulvaschmerzen (83,1%).⁴² Eine multizentrische italienische Studie zeigte, dass metabolische Faktoren (Fettleibigkeit, Hypertonie, Hypothyreose und ein sitzender Lebensstil) bei der Pathogenese von genitalem LS bei genetisch prädisponierten Patient*innen eine Rolle spielen können und dass das Risikoprofil bei Männern und Frauen ähnlich ist.^{17,39}

LS stellt eine fakultative Präkanzerose dar, die zu Karzinomen wie dem Vulva- und Peniskarzinom führen kann.⁴³⁻⁴⁵ Eine schlechtere Prognose und höhere Rezidivraten der LS-assoziierten Vulvakarzinome im Vergleich zu Vulvakarzinomen ohne LS-Zusammenhang sind beschrieben. Eine 2024 veröffentlichte dänische Registerstudie zeigte, dass Frauen mit LS der Vulva ein 16-fach erhöhtes Risiko haben, an einem Vulvakarzinom zu erkranken verglichen mit Frauen ohne LS.⁴³ In einer älteren niederländischen Registerstudie wurde das Risiko einer Karzinomentwicklung bei Patientinnen mit Erstdiagnose des LS nach dem 70. Lebensjahr auf 5,9 % berechnet. Bei Frauen, bei denen der LS zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr diagnostiziert wurde, lag das Risiko bei 3 % und bei Patientinnen mit einer Erstdiagnose unter 50 Jahren bei 1,8 %.⁴⁴ Eine adäquate Therapie des LS mit topischen Glukokortikoiden scheint das Risiko der Karzinomentwicklung zu verringern.²⁹ Auch das Risiko eines Rezidivs eines LS assoziierten Vulvakarzinoms scheint nach einer topischen Glukokortikoidtherapie geringer zu sein.⁴⁶

Die Assoziation von genitalen Melanomen und LS wird in mehreren Fallserien beschrieben, hauptsächlich bei Frauen.⁴⁷ Vulvamelanome sind selten, mit einer Inzidenz von 0,10–0,13 pro 100.000 Personen, und treten typischerweise bei postmenopausalen Frauen auf. Es scheint eine erhöhte Inzidenz von Vulvamelanomen bei Patientinnen mit LS zu geben, auch bei Mädchen.⁴⁸ Das erhöhte Risiko von Vulvamelanomen und Plattenepithelkarzinomen sollte bei Patienten mit LS beachtet werden.

2. Epidemiologie

2.1 Inzidenz/Prävalenz

Die genaue Prävalenz des LS ist unbekannt und wird wahrscheinlich unterschätzt, da die Erkrankung unterdiagnostiziert ist.^{49,50} Zusammen mit spongiotischer Dermatitis und anderen lichenoiden Interface-Dermatosen macht sie den Großteil der entzündlichen Erkrankungen im Genitalbereich aus.⁵¹

Die vermutete Prävalenz variiert zwischen 0,1% und 3% bei Kindern bzw. älteren Frauen (>80 Jahre).^{49,52-54} Eine Extrapolation von Daten der "Vulvasprechstunde" in Oxford legt nahe, dass etwa 150 bis 200 Frauen pro 1.000.000 Einwohner pro Jahr erkranken.⁵⁵ Eine kürzlich durchgeführte finnische Registerstudie ergab eine Inzidenz des LS bei Frauen bis zum 80. Lebensjahr von 1,6%.⁵⁶

2.2 Alter bei Beginn der Erkrankung

LS kann in jedem Alter auftreten. Die Prävalenz von LS der Vulva steigt mit dem Alter. Frauen in der Postmenopause sind am häufigsten betroffen.^{16,54} Bei etwa 20% der Frauen tritt der Krankheitsbeginn prämenopausal auf.⁵⁷ Ein zweiter Erkrankungsgipfel wird vor der Pubertät, im Grundschulalter⁵⁸

beschrieben; beide potentielle Gipfel liegen in den nicht reproduktiven Jahren und sind mit niedrigen Östrogenspiegeln verbunden, ein direkter Zusammenhang mit der hormonellen Situation konnte aber bisher nicht gezeigt werden. Die Altersverteilung könnte auch mit einer geringeren Lubrikation zusammenhängen, die mechanische Traumata begünstigt (Koeber-Phänomen). Wallace et al. beschrieben dagegen einen kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz von der Pubertät bis zur Perimenopause mit einem Höhepunkt rund um die Menopause und einem Rückgang danach. Bei Männern scheint die Inzidenz nach der Pubertät zu steigen, möglicherweise mit einem präpubertären Peak, um im Alter (> 60 Jahre) wieder abzunehmen.^{54,59,60,61,62} In einer Studie verdoppelte sich die Inzidenz nahezu im dritten Lebensjahrzehnt; dies könnte jedoch auch auf die Studienbedingungen an einem Militärmedizinischen Zentrum zurückzuführen sein⁵⁹, allerdings wurde ein Gipfel rund um das dritte Lebensjahrzehnt auch in einem nicht-militärischen Umfeld beobachtet.⁶⁰

2.3 Geschlechterverhältnis

Frauen scheinen häufiger betroffen zu sein als Männer, mit einem berichteten Verhältnis von Frauen zu Männern zwischen 3:1 und 10:1; jedoch wurde in einem griechischen Allgemeinkrankenhaus eine gleichmäßige Geschlechterverteilung beobachtet.^{28,53,54,62-67}

3. Klinisches Erscheinungsbild und Folgen der Erkrankung

Der LS ist eine chronische Erkrankung mit verschiedenen und schwankenden Symptomen. Bei Mädchen und Frauen sind die anfänglichen Beschwerden bei genitalem LS vor allem Juckreiz oder Schmerzen, Männer klagen hingegen eher über sexuelle Dysfunktion.⁴

3.1 Klinische Präsentation bei Mädchen und Frauen

Charakteristischerweise sind bei Frauen die Interlabialfalten, die Labia minora, die Glans clitoridis, das Präputium und die Präputialöffnung, die Commissura posterior und das Perineum (oft bei Mädchen) betroffen. Die Labia majora und die Harnröhrenöffnung können ebenfalls involviert sein.

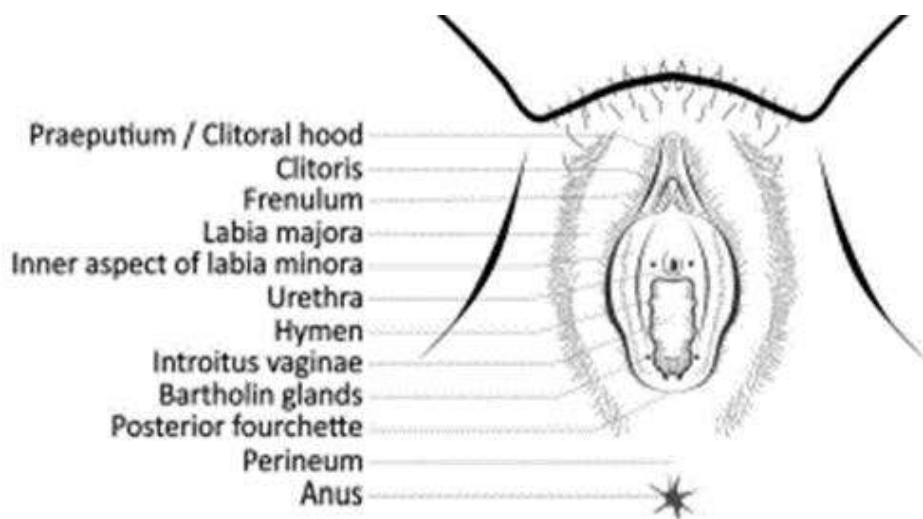


Abbildung 1: Grafik der äußeren weiblichen Genitalien übernommen aus Gynäkologische Dermatologie⁶⁸

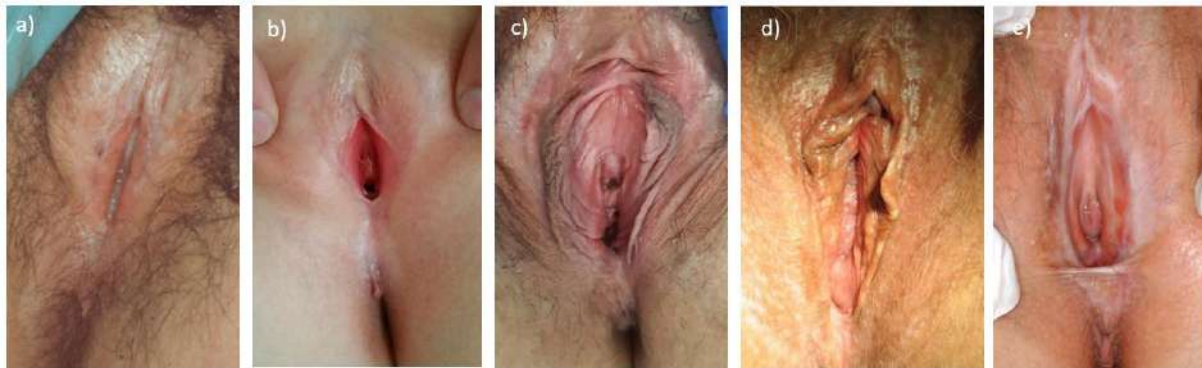


Abbildung 2 a) – e) Typische Veränderungen des äußeren weiblichen Genitales durch LS: LS bei zwei (vor-)pubertären Mädchen mit ausgeprägter Hyperkeratose um die Klitoris und Interlabialfalten in a)⁶⁹ und leichter Hyperkeratose um die Klitoris und hintere Vaginalkommissur in b). Abbildung c) zeigt einen frühen LS ohne jegliche sklerotischen Veränderungen, die Patientin klagte jedoch über Juckreiz und Fissurbildung beim Geschlechtsverkehr, das linke Labium minor ist verkürzt (entsprechende Histologie siehe Abbildung 6a) & b). Abbildung d) zeigt weiße Läsionen um die Klitoris und an der hinteren Vaginalkommissur eine Hyperkeratose. Auf Abbildung e) ist eine Fusion der Labia minora oberhalb der Klitoris mit einer verborgenen Klitoris und atrophe Labia minora zu sehen, was zu architektonischen Veränderungen führt; eine Ekchymose besteht an der linken Interlabialfalte.

3.2 Klinische Präsentation bei Jungen und Männern

Bei Jungen und Männern tritt der LS in der Regel auf der Glans penis, dem Sulcus coronarius, am Meatus urethrae und/oder der Vorhaut auf, bevorzugt perifrenulär. Dies kann zu einer Phimose in einer zuvor zurückziehbaren Vorhaut oder zu Verwachsungen der Vorhaut mit der Glans penis führen, was Dysurie oder Schmerzen bei der Erektion verursachen kann. Eine sekundäre Phimose weist, insbesondere bei Kindern, auf LS als Ursache hin. Selten sind der Penisschaft, die perineale, skrotale oder perianale Haut betroffen. Eine Meatusstenose kann zu Miktionsproblemen führen. Wenn der LS die Harnröhre betrifft, stellt dies eine schwerwiegende Komplikation dar. Man geht davon aus, dass LS bei nicht oder spät zirkumzidierten Männern häufiger auftritt als bei Männern, die bereits kurz nach der Geburt beschnitten wurden.^{60,70}

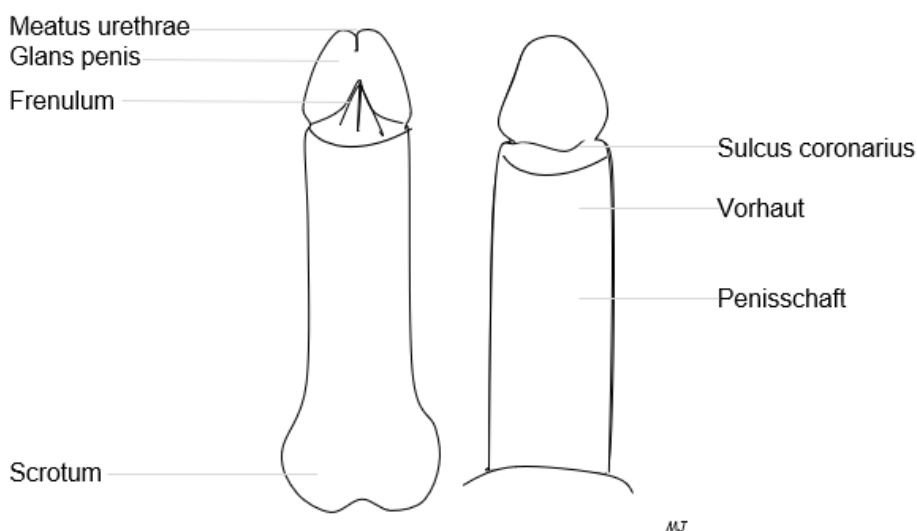


Abbildung 3: Grafik der penilen Strukturen



Abbildung 4: LS bei Jungen und Männern, a) erosiver LS am Sulcus coronarius und weiße Läsionen an der Glans penis, b) hyperkeratotische Plaque am Sulcus coronarius, c) Blässe oder Sklerose an der Glans penis mit von LS betroffener Harnröhrenöffnung, d) sekundäre Phimose bei einem Jungen.

3.3 Klinische Präsentation des extragenitalen LS

LS, der ausschließlich extragenitale Haut befällt, ist selten und wurde bei etwa 6% aller betroffenen Frauen berichtet.⁵⁴ Beteiligung der Kopfhaut, einschließlich bullöser Varianten und vernarbender Alopezie, ist selten.⁷¹⁻⁷³ Es wurde darüber berichtet, dass LS in extrem seltenen Fällen auch an der Mundschleimhaut und den Nägeln auftreten kann.^{63,74-78}



Abbildung 5: Extragenitaler LS, a) sklerotisch an der Mamma, b) sklerotisch und hyperkeratotisch am Rücken

Im Gegensatz zu der üblicherweise genitalen Manifestation des LS in der westlichen Hemisphäre berichtet eine irakische Gruppe über ca. 10% genitale Manifestation und ca. 90% extragenitale Läsionen, die hauptsächlich an den Extremitäten und dem Rumpf bestehen, aber auch die Lippen und den Skalp betreffen.⁷⁹

3.4 Symptome des LS

Mädchen und Frauen berichten häufig zunächst über unspezifischen Juckreiz und brennende Schmerzen. Im weiteren Verlauf bedingen atrophische Veränderungen eine Lazerationsneigung mit analen und/oder genitalen Erosionen, Fissuren und gelegentlich konsekutiven Blutungen.⁸⁰ Patientinnen berichten zudem aufgrund von Stenosen und Vernarbungen über schmerzhaften,

unangenehm oder sogar nicht möglichen Geschlechtsverkehr, wodurch konservative Therapien an ihre Grenzen gelangen und gleichsam operative Maßnahmen erforderlich sein können.⁸¹ Insbesondere bei Mädchen können Fissuren eine schmerzhaft Defäkation verursachen, was zu Obstipation führen kann. Weiche Stühle durch ballaststoffreiche Ernährung können helfen. Mädchen können neben Obstipation auch gastrointestinale Beschwerden haben, wobei die Regulierung von Ernährung und Stuhlgang auch hier helfen kann.

Bei männlichen Patienten kommt es häufig zu Miktionsstörungen wie Dysurie und Ballonierung. Die Vorhaut kann häufig nicht mehr ungehindert zurückgezogen werden, was zu Vulnerabilität bei mechanischer Beanspruchung führt.

3.5 Klinische Zeichen von LS

Die primären Läsionen auf der Haut sind flache elfenbeinfarbene Maculae oder Papeln (Abbildung 2c und 5), die zu faltigen dünnen (Hautatrophie) oder hyperkeratotischen Plaques (Abbildung 4b und 5) verschmelzen können.

Auf der Vulva oder dem Penis kann es zu Ödemen, Rötungen und Fissuren kommen. Purpura oder Ekchymosen sind typische und harmlose, aber für einige Patient*innen belastende Merkmale des LS. Vernarbung ist häufig und tritt bei etwa 80% der Frauen und 30% der Mädchen mit LS auf. Dies kann zum Verlust oder zur Synechie der Labia minora führen. Eine Mittellinienfusion mit Verklebung der Klitorishaut kann ebenfalls auftreten und zur Verengung oder selten zur Obliteration des vaginalen Introitus führen.

Eine perianale Beteiligung ist bei Mädchen und Frauen typisch, bei Jungen und Männern selten, und zeigt sich durch Rötung, Hautatrophie oder Sklerose mit Erosionen und Fissuren oder selten Narbenbildung, die zu einer Analstenose führen kann.

Das Koebner-Phänomen, das die Entwicklung von Läsionen in zuvor normal aussehender Haut durch Kratzen oder andere Traumatisierung beschreibt, ist bei LS häufig beschrieben.

Tabelle 2: Symptome und klinische Zeichen des LS

Symptome	Klinische Zeichen
• Juckreiz (hauptsächlich bei genitalem LS bei Mädchen und Frauen) • Schmerzen / Brennen • Reizung • Gefühl der Trockenheit • Dysästhesie • Obstipation, bei perianaler Beteiligung, besonders bei Mädchen • Dyspareunie oder Apareunie (gestörte sexuelle Funktion) • Dysurie, (Schmerzen, veränderter Harnstrahl) • Blasenschmerzen (abakterielle Zystitis) • LS kann asymptomatisch sein	• Ödem (Schwellung der Haut) • Leichtes Erythem (Rötung) • Hyperkeratose (weiße verdickte Haut; Hyperkeratose in der Histologie) • Sklerose (feste, gelblich weißliche Haut, z.B. bei Phimose; Frenulum breve, Dermale Sklerose in der Histologie) • Blässe (blassweiße Bereiche; das histologische Korrelat ist nicht beschrieben) • Atrophe Haut (faltige Haut; epidermale Atrophie in der Histologie) • Fissuren (Hautfragilität, Verlust der Elastizität, was zu Rissen in der Haut führt) • Erosionen • Blasenbildung ist sehr selten • Ekchymosen / Purpura sind bei genitalem LS häufig (aufgrund von fragilen, sklerotischen und erweiterten Blutgefäßen)

	• Veränderungen können auf die Vulva beschränkt sein oder den perianalen Bereich einbeziehen, wodurch eine „Acht-förmige Verteilung“ entsteht • Narbenbildung kann zu architektonischen Veränderungen führen (z.B. Resorption der Labia minora, Fusion in der Mittellinie mit verborgener, aber nicht Verlust der Klitoris bei Mädchen und Frauen und z.B. Phimose, enge Harnröhrenöffnung und sklerotisches Frenulum breve bei Jungen und Männern) • Follikuläres Plugging (bei extragenitalem LS)
--	---

Ärzt*innen sollten mit den verschiedenen klinischen Zeichen des LS vertraut sein. Einige der klinischen Zeichen repräsentieren frühe, reversible Anzeichen, andere sind permanente, nicht reversible Zeichen des LS.

Reversible Merkmale:

- Fissuren/Erosionen sind Längsrisse/Schürfungen der Hautoberfläche
- Ekchymosen sind Blutungen in der Haut
- Hyperkeratosen sind Plaques aus hellweißer Haut mit einem „pudrigen“ Aussehen

WICHTIG: Hyperkeratosen müssen von Sklerose und Blässe unterschieden werden.

Irreversible Merkmale:

- Sklerose sind Bereiche aus gelblich/elfenbeinfarbener Haut mit einer glatten/wachsartigen/festen Textur
- Blässe, bzw. blassweiße Haut unterscheidet sich von Hyperkeratosen dadurch, dass sie nicht "pudrig" ist

3.6 Komplikationen

- Verlust des Selbstwertgefühls (z.B. Sorge um das genitale Erscheinungsbild)
- Beeinträchtigung der Lebensqualität
- Ängste und psychische Erkrankungen
- Sozialer Verlust (z.B. Partner)
- Entwicklung von anogenitalen Karzinomen (tatsächliches Risiko <5%)
- Entwicklung einer Pseudozyste an der Klitoris
- Sexuelle Dysfunktion
- Miktionsstörung
- Genitale Dysästhesie

Psychische Störungen sind eine unterschätzte Komplikation chronischer (genitaler) Erkrankungen.⁸² LS hat nachweislich einen tiefgreifenden Einfluss auf die psychische Gesundheit.⁸² Parygina et al. berichten, dass bei 22 (66,7%) Patientinnen mit chronischen Vulvaerkrankungen psychische Störungen diagnostiziert wurden.⁸³ Gemischte Angst-Depressionsstörung und depressive Episoden wurden am häufigsten diagnostiziert - bei 36,4% bzw. 22,7% der Patientinnen. Die bedeutendsten Risikofaktoren für psychische Störungen waren die Krankheitsdauer und der Juckreiz, gefolgt von der Schwere des Juckreizes gemäß der visuellen Analogskala (VAS) und dem Juckreiz-Schweregrad-Score (ISS). Darüber hinaus sind hohe Punktzahlen auf der VAS hinsichtlich des Einflusses von Dermatosen auf die Lebensqualität ein Risikofaktor für die Entstehung von psychischen Störungen. Sexuelle Dysfunktion,

Dysmorphologie und Beteiligung des Genitalbereichs waren weniger wichtige Risikofaktoren für psychische Störungen. Patient*innen mit diesen Risikofaktoren wird empfohlen, psychologische bzw. psychiatrische Unterstützung aufzusuchen .

4. Triggerfaktoren

Es gibt kaum hochwertige Studien, die über potenzielle Triggerfaktoren oder Risiken für die Entwicklung des LS berichten. Dennoch werden in der Literatur folgende Aspekte erwähnt, die Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein sollten.

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von LS bei genetisch Prädisponierten wird unter den folgenden Umständen beschrieben:

Tabelle 3: Potentielle Triggerfaktoren des LS

Potentieller Triggerfaktor	Literatur
Trauma / Okklusion	z.B. genitale Verletzungen, chirurgische Beckeneingriffe, mechanische Irritationen der Vorhaut ^{9,16,26,84-87} , buried Penis ⁸⁸⁻⁹²
Strahlentherapie	^{93,94}
Urin	Vor allem bei inkontinenten Patient*innen ein Problem ^{36,95-102} , Balanitis
Infektionen	Diskutiert wird vor allem der Zusammenhang mit Infektionen mit <i>Borrelia burgdorferi</i> ^{103,104} , beschrieben sind aber auch Mykoplasmen ^{105,106} , Ebstein-Barr-Virus ¹⁰⁷ , Hepatitis-C-Virus ¹⁰⁸ und <i>Helicobacter pylori</i> ¹⁰⁹ Infektionen mit der Entwicklung eines LS. Infektionen mit humanen Papillomaviren scheinen hingegen keinen Einfluss zu haben ¹¹⁰⁻¹¹³
Mikrobiom-Veränderungen	¹¹⁴⁻¹¹⁸
Psychische Belastung	¹¹⁹⁻¹²¹
Orale Kontrazeptiva	¹²² insbesondere mit anti-androgener Wirkung
Kardiopulmonale Risikofaktoren	Ein erhöhtes Risiko an LS zu erkranken wurde für Patient*innen mit Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit, erhöhtem Body-Mass-Index und für Raucher*innen beschrieben. ^{16,39,66,123}
Checkpoint Inhibitoren, Aromatase inhibitoren, Carbamazepin, Insulin und Alprostadil	¹²⁴

Trauma / Koebner-Phänomen (Erscheinung neuer Hautläsionen auf zuvor nicht betroffener Haut infolge von Trauma)

Beckenchirurgie, mechanische Irritationen

Das wiederholte mechanische Zurückziehen der Vorhaut, beispielsweise im Vorfeld einer geplanten Zirkumzision, sowie Genitalverletzungen werden als mögliche Auslöser für LS bei genetisch prädisponierten Personen diskutiert.^{9,16,26,84,85} Baykal et al. beschrieben zudem die Entwicklung von LS an Stellen vorbestehender Striae distensae sowie innerhalb einer Operationsnarbe bei einem

Patienten mit gleichzeitig bestehender Morphea.⁸⁵ In einer großen Serie pädiatrischer LS-Fälle wurden Zusammenhänge mit Trauma, Autoimmunität und Infektionen festgestellt. Darüber hinaus kann LS in manchen Fällen mit sexuellem Missbrauch assoziiert sein, möglicherweise infolge von Genitaltraumata.^{86,87}

Elternstatus / Trauma

Frauen, die Kinder geboren haben, wiesen in Studien ein höheres Risiko auf an LS zu erkranken als Frauen ohne Kinder.^{125,126} Diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant, wenn nur verheiratete Frauen berücksichtigt wurden.¹²⁷

Strahlentherapie

Strahleninduzierter LS im Vulva-Bereich wurde wiederholt nach Radiatio bei Vaginaltumoren berichtet.^{93,94}

Urin

Eine relevante Bedeutung von Urin in der Pathogenese LS wird durch zahlreiche Beobachtungen und Studien gestützt. Dennoch bleibt der genaue Mechanismus, durch den Urin auf genetisch prädisponierte Personen wirkt, bislang unzureichend verstanden und bedarf weiterer Forschung.⁹⁵⁻¹⁰¹

Gupta et al. berichteten über sechs Patient*innen (drei Männer und drei Frauen) mit histologisch gesichertem LS, bei denen die unbedeckten Genitalbereiche vom LS weitgehend verschont blieben. Diese Beobachtung legt nahe, dass die Okklusion der Genitalhaut eine größere Rolle bei der Entstehung von LS spielen könnte als bisher angenommen.¹¹

Eine Fallserie unterstützt zudem die Hypothese, dass Harn-Okklusion ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung von genitalem LS bei Männern sein könnte. Unter diesem Aspekt könnte die Tatsache, dass urologische Eingriffe zu einer Inkompetenz der naviculomeatalen Klappe führen können, wodurch nach der Blasenentleerung Restharn im Vorhautbereich verbleibt, relevant sein.

Okklusion, das Phänomen der Koebnerisierung sowie bislang noch nicht identifizierte epitheliale Reizfaktoren können zu Entzündungen, Sklerose und Kanzerogenese führen. Patient*innen und Urolog*innen sollten sich dieser Risikofaktoren bewusst sein und präventive Maßnahmen wie optimierte Miktionsgewohnheiten und Barrierschutz ergreifen.¹⁰¹ Zudem könnte die Urinexposition bei gestörter Hautbarriere, insbesondere bei Personen mit Atopie, zu weiteren Schäden der Haut führen.^{36,102}

Infektionen

Verschiedene Infektionen werden als mögliche Auslöser für LS diskutiert. Vulvitis und Urethritis werden in Teilen der Fachliteratur als mögliche Triggerfaktoren beschrieben¹²⁶, während andere Quellen einen Zusammenhang zwischen diesen Infektionen und LS nicht bestätigen.¹⁶

Borrelia burgdorferi

Borrelia burgdorferi Infektionen als Auslöser von LS werden gehäuft diskutiert, die Literatur bleibt diesbezüglich jedoch widersprüchlich. Eisendle et al. fanden mithilfe einer speziellen Mikroskopiemethode (Fokus-Floating-Mikroskopie) Borrelien-Bakterien in 38 von 60 (63%) LS Patient*innen und in 61 von 68 (90%) Kontrollpersonen mit klassischer Borreliose. Die Borrelien wurden signifikant häufiger in frühen, entzündungsreichen Fällen von LS gefunden (31 von 39 Fällen, 80%) als in späteren, entzündungsärmeren Fällen (7 von 21 Fällen, 33,3%). Dies war statistisch

signifikant ($p = 0,001$).¹⁰⁴ Untersuchungen von Aberer et al. unterstützen zudem die Hypothese, dass bestimmte *Borrelia*-Arten die Kollagen-mRNA-Expression erhöhen und Wachstumsfaktoren stimulieren können, die für eine vermehrte Kollagenproduktion verantwortlich sind.¹⁰³

Es gibt nur wenige Berichte über die antibiotische Behandlung von LS, jedoch wurden Doxycyclin, Penicilline und Cephalosporine erfolgreich eingesetzt.^{72,128,129} Dies erfordert weitere Studien.^{130,131}
104,132-157

Mykoplasma

Mycoplasma-Infektionen gelten als potenzieller Kofaktor bei LS.^{105,106} Sowohl PCR als auch ELISA wiesen bei Patient*innen mit LS im Vergleich zu Kontrollpersonen eine signifikante Präsenz von Mycoplasmen nach (PCR-Positivität: 48/51 vs. 12/40, $p < 0,01$; ELISA-Positivität 22/40 vs. 5/26, $p < 0,01$). Bei Patient*innen mit Morphea zeigten hingegen nur PCR-Daten einen signifikanten Unterschied zwischen den Patient*innen und den Kontrollen (17/20 vs. 12/40, $p < 0,01$).¹⁰⁶

HPV

Pilatz et al. wiesen nach, dass in der Vorhaut von Jungen mit anhaltender Phimose üblicherweise keine HP-Viren nachweisbar sind. Darüber hinaus zeigte sich, dass ein Versagen der topischen Glukokortikoid-Behandlung nicht mit einer HPV-Infektion in Verbindung steht. Diese Ergebnisse belegen, dass in der Studie kein Zusammenhang zwischen HPV und LS besteht, was im Einklang mit der bestehenden Fachliteratur steht.¹¹⁰⁻¹¹³

Ebstein-Barr-Virus (EBV), Hepatitis-C-Virusinfektion und *Helicobacter pylori* werden in einzelnen Fallberichten und kleinen Studien als mit LS assoziiert beschrieben.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Mikrobiom

Veränderungen im Mikrobiom könnten ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung oder dem chronischen Verlauf von LS spielen. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass eine Dysbiose zur Entwicklung von LS beitragen könnte. Die Korrektur des Mikrobioms durch die Wiederherstellung der natürlichen Flora könnte daher eventuell eine unterstützende Maßnahme in der LS-Therapie darstellen.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Interessanterweise berichten symptomatische LS-Patient*innen häufiger von Harnwegsinfektionen sowie der Nutzung von Absorptionsprodukten wie Slipeinlagen, welche das Mikrobiom verändern könnte.¹⁵⁸

Psychologische Faktoren

Genitaler LS hat einen enormen Einfluss auf das psychische und sexuelle Wohlbefinden der Patient*innen. Es gibt einige Studien, die diese Thematik untersucht haben und in der Regel die Auswirkungen von LS auf die Lebensqualität der Patient*innen beschreiben. Die psychische Verfassung als Risikofaktor für LS wird hingegen von Grasso et al. untersucht.¹¹⁹⁻¹²¹ Grasso et al. untersuchten unter anderem Angst als Risikofaktor für LS der Vulva. In ihrer Studie zeigten sie, dass Frauen ($n=25$), die an LS leiden, häufig psychisch labil sind und einen erhöhten Angstgrad aufweisen. Sie mutmaßten, dass diese psychische Belastung die Variabilität und den Verlauf von LS beeinflussen könnte und möglicherweise eine kausale Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen könnte.¹¹⁹

Hormone

Daten von Günthert et al. deuten darauf hin, dass Störungen des androgenabhängigen Wachstums der Vulvahaut durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva (OCP), insbesondere solcher mit antiandrogenen

Eigenschaften, das frühzeitige Auftreten von LS bei prädisponierten jungen Frauen begünstigen könnten.¹²²

BMI / DM / KHK / Rauchen

Laut verschiedenen Studien haben Menschen mit einer familiären Vorgeschichte von Diabetes mellitus (DM) sowie Männer mit einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI), Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit (KHK) und Rauchen ein höheres Risiko, an LS zu erkranken.^{16,39,66,123} Virgili et al. zeigten, dass Übergewicht, Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Hypothyreose sowie ein Bildungsniveau auf oder über dem Niveau der Sekundarschule bei Studienteilnehmer*innen mit LS häufiger auftraten als in der allgemeinen italienischen Bevölkerung. Zudem wurde eine familiäre Vorgeschichte von LS bei Patient*innen häufiger als erwartet berichtet. Diese Faktoren traten bei Männern und Frauen gleichermaßen auf. Im Gegensatz dazu konnten Sideri et al. diese Zusammenhänge nicht bestätigen, da ihre Untersuchung keinen Unterschied zwischen den LS-Fällen und den Kontrollen hinsichtlich Bildung, Rauchgewohnheiten, BMI und einer früheren Diabetes-Diagnose zeigte.¹²⁵

Ein „buried Penis“ wurde in der Literatur mehrfach als Risikofaktor berichtet, ebenso wie das Risiko eines Rückfalls von LS nach Operationen bei übergewichtigen Männern.⁸⁸⁻⁹²

Ernährung

Logistische Regressionsanalysen zeigten, dass Vulvadystrophie positiv mit dem Verzehr von heißem, scharfem Essen (OR = 2,55, 95% CI: 1,24 - 5,25) assoziiert war.¹²⁶ Der Verzehr von Schweinefleisch wird möglicherweise mit einer Verschlechterung der Symptome des LS in Verbindung gebracht.¹⁵⁸

Medikation

Ein Review von Alharbi bestätigt die Assoziation zwischen Immune Checkpoint Inhibitoren und LS und Lichen planus.¹²⁴ Eine Behandlung mit Glukokortikoiden (lokal/systemisch oder beides) und Calcineurin-Inhibitoren kann die Schmerzen dieser Patient*innen verbessern und das Fortschreiten der Erkrankung verhindern. In einigen Fällen ist jedoch ein Abbruch der Checkpoint-Blockade erforderlich, um eine vollständige Remission zu erreichen. Sowohl der LS als auch der Lichen planus sollten als Teil der immunbezogenen Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren betrachtet werden.

In der Studie von Sideri et al. gab es keine Verbindung zwischen Retinoiden und dem Risiko an LS der Vulva zu erkranken, aber der Verzehr von Carotinoiden war invers und stark mit LS der Vulva assoziiert.¹²⁵

5. Diagnosestellung

Die Diagnose von LS basiert in der Regel auf dem charakteristischen klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung. Klinische Scores sind in Entwicklung, aber noch nicht in der Praxis etabliert.^{4,159-165}

In typischen Fällen, wenn z.B. Hyperkeratose oder Sklerose und Ekchymosen gesehen werden, ist keine Biopsie erforderlich. Die Durchführung einer Biopsie bei der ersten Vorstellung hilft jedoch, wenn die klinische Diagnose nicht eindeutig ist. Bei Kindern wird dies, aufgrund der damit verbundenen Belastung für das Kind, meist vermieden. Dennoch sollte, auch bei Kindern, eine Biopsie in Betracht gezogen werden, wenn die klinische Diagnose unsicher ist, eine Dysplasie oder ein Malignom vermutet wird oder wenn die Erstlinientherapie versagt, wobei hier zunächst die Therapieadhärenz überprüft werden muss. Bei Jungen findet üblicherweise bei einer sekundären Phimose eine Beschneidung statt

im Rahmen derer eine feingewebliche Untersuchung der Vorhaut erfolgt, somit ist eine Biopsie hinfällig.

Wird eine Biopsie durchgeführt, ist die klinische und pathologische Korrelation entscheidend, dies gilt insbesondere für die frühen Phasen, in denen auch die Histologie unspezifisch sein kann.

5.1 Histopathologie

Sollte eine Biopsie zur Diagnosestellung notwendig sein, sollte diese von einer unbehandelten und typischen Läsion mit weißlichem Aussehen (Hyperkeratose, "Blässe" oder Sklerose) entnommen werden. Wenn sich diese nicht zeigen, kann zum Beispiel, wenn Fissuren oder Erosionen vorliegen, eine Biopsie am Ende einer Fissur entnommen werden, die typischerweise im Sulcus interlabialis auftreten oder auch im Randbereich einer Erosion (nicht aus der Mitte von erosiven Läsionen). Sind die Labia minora verkürzt, kann dies auf eine Krankheitsaktivität hinweisen und eine Biopsie an deren kaudalen Ende erfolgen.

Wenn vor der initialen Behandlung keine Biopsie durchgeführt wurde, wird eine dreiwöchige Behandlungspause für eine zuverlässige histologische Diagnose empfohlen. Wenn diese Therapiepause von Patient*innen nicht toleriert wird, ist es wichtig die Patholog*innen über die Art der Vorbehandlung zu informieren, da histologische Merkmale sich abhängig von der Dauer und Art der Behandlung verändern können. Die Behandlung mit Glukokortikoiden kann eine Remission der Hyperkeratose und der subepithelialen Entzündung herbeiführen. Dies führt insbesondere zu einer Reduzierung des lymphozytären Infiltrats und zur Veränderung der zuvor entzündungsbedingten Merkmale (Interface Dermatitis, Keratinozytenschädigung und Zerstörung der Basalmembran). Eine antimykotische Behandlung, die bei Patient*innen mit LS oft aufgrund einer vermuteten Candida-Infektion durchgeführt wird, kann eine Überempfindlichkeitsreaktion auslösen, die zu einer psoriasiformen Dermatitis führt. In solchen Situationen müssen auch Ekzeme/Dermatitis (atopisch oder seborrhoisch), insbesondere als Differentialdiagnose eines frühen LS in Betracht gezogen werden.

Typische histologische Merkmale einer (nicht frischen) LS-Läsion sind (Abbildung 6):

- Kompakte Orthohyperkeratose
- Epidermale Atrophie
- Basalzelldegeneration
- Dermale Hyalinisierung
- Interface Dermatitis mit einem bandförmigen lymphozytären Infiltrat, normalerweise unter der hyalinisierten, ödematösen Dermis
- Follikuläre Destruktion haartragender Haut

Arbeiten zu weiteren histopathologischen Diagnosekriterien wurden von Gadaldi et al. 2020¹⁶⁶ und von Regauer et al. 2005¹⁶⁷ publiziert. Letztere fokussierten sich auf die histologischen Zeichen von Frühstadien des LS.

Der genitale LS ist manchmal schwer von einem genitalen mukosalen-/erosivem Lichen planus (LP) zu unterscheiden. Der LP hat jedoch mehrere pathognomonische klinische und histologische Merkmale, die normalerweise eine Unterscheidung vom LS ermöglichen:

- Beteiligung von glykogenhaltigem Schleimhautgewebe (orale, ösophageale, vaginale, vestibuläre Vulva-Schleimhaut)
- Das histologische Korrelat der Wickham-Streifen, pathognomonisch für LP, ist eine fokale und umschriebene Akzentuierung des Stratum granulosums, oft als keilförmige Hypergranulose und fokale kompakte Hyperkeratose bezeichnet
- Keratinozytenapoptose (beim LS nicht vorhanden)
- Umschriebene, narbige Alopezie bei Beteiligung der Kopfhaut
- Typische Nagelveränderungen (Rillennägel und Pterygium)

Vor 25 Jahren unternahmen Fung & LeBoit bereits den Versuch, die histologischen Unterschiede zwischen LS und LP festzustellen. Ein Konsens wurde bis heute nicht erreicht (Tabelle 4).

Tabelle 4 Zusammenfassung der von Fung & LeBoit im Jahr 1998 festgestellten histologischen Unterschiede zwischen LS und LP.

Tabelle 4: Histologische Unterschiede von LS und LP nach Fung & LeBoit

	% der LS Patient*innen mit dem angegebenen Merkmal	% der LP Patient*innen mit dem angegebenen Merkmal
Psoriasiformes lichenoides Muster	100	0
Basilarer Epidermotropismus	78	0
Verlust der papillären elastischen Fasern	100	33
Verdickung der Basalmembran	44	0
Epidermale Atrophie	33	0
Gehäuftes Auftreten von Cytoid bodies	0	100
Keilförmige Hypergranulose	11	100
basale Squamatisierung	25	100
Spitz zulaufende Reteleisten	11	83

Es ist jedoch zu beachten, dass histologische und klinische Merkmale des LS ein Spektrum umfassen. Dies kann zu falsch negativen histologischen Ergebnissen führen. In der Frühphase der Erkrankung können Merkmale, die bei anhaltender Krankheit gesehen werden, fehlen; so kann zum Beispiel die Hyalinisierung der oberen Dermis fehlen (Abbildung 1a&b, Abbildung 3c), was dazu führen kann, dass die Diagnose (auch) histologisch nicht sicher gestellt werden kann. Attili & Attili versuchten, die verschiedenen Merkmale des frühen und späten LS festzustellen (Tabelle 5). Diese müssten jedoch noch bestätigt und konsentiert werden. In jedem Fall müssen histologische und klinische Merkmale korreliert werden, und manchmal muss der Krankheitsverlauf abgewartet werden, bevor eine sichere Diagnose gestellt werden kann.

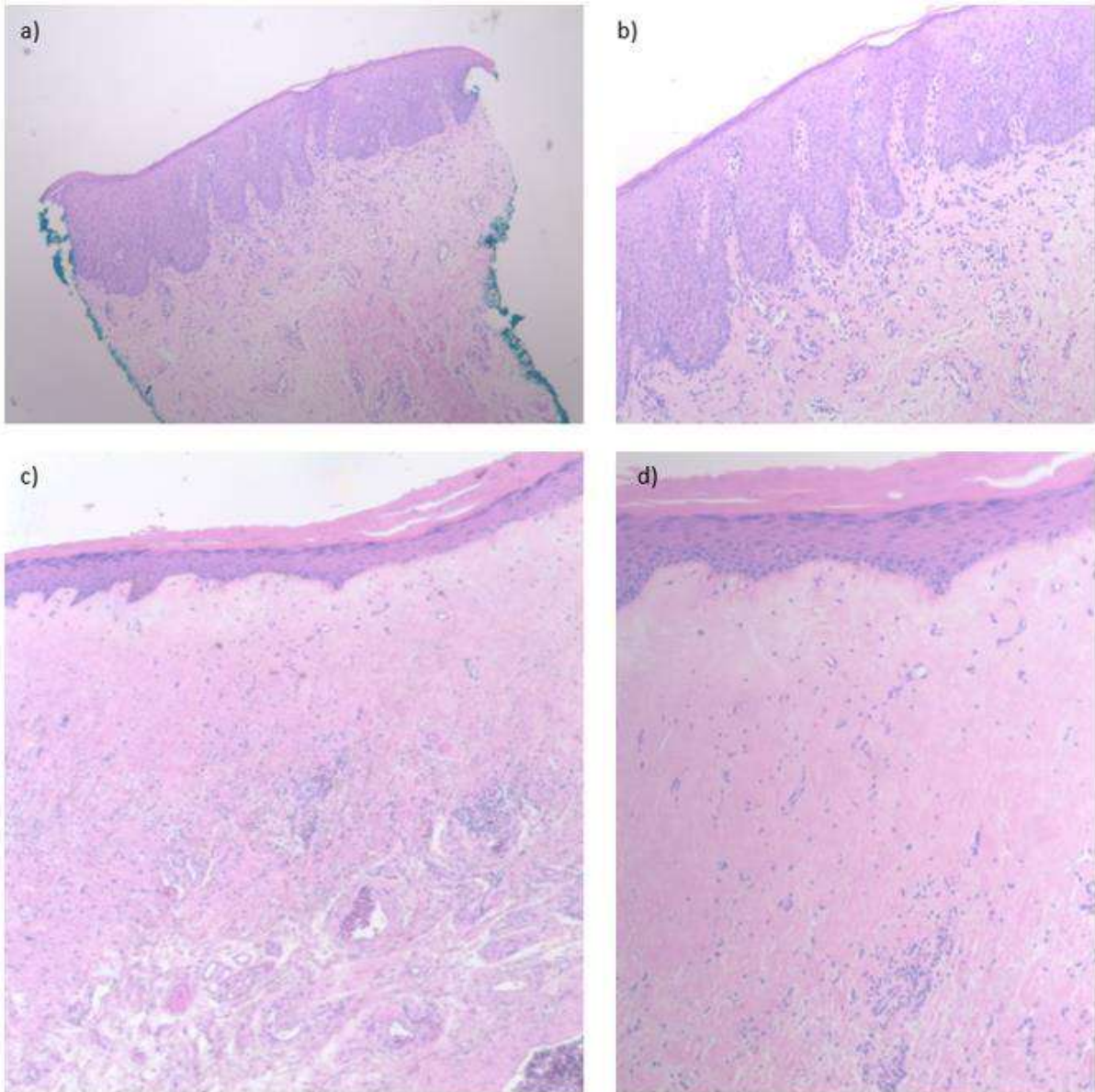
Tabelle 5: Histologische Stadien des genitalen LS nach 133 Fällen:

	Frühe pre-sklerotische Phase		Sklerotische Phase Klassischer LS		Atrophe Phase
	Stadium 1a (17%)	Stadium 1b (27%)	Stadium 2a (44%)	Stadium 2b (4%)	Stadium 3 (8%)

Epidermis	Psoriasiform	Erweiterung der Papillen und Verlust des Reteleisten-musters	Dünne und flache Epidermis	Pseudo-epitheliale Hyperplasie	Dünne und atrophe Epidermis
Basalmembranzzone	vakuoläre/lichenoides Interface Dermatitis mit unscharfer Basalmembran	Diffuses lymphozytäres Infiltrat in der Dermis mit verdickter oder mehrfach gestreifter Basalmembran	Verdickte Basalmembran, die mit hyalinisierter papillärer Dermis verschmilzt. Fokales basales lymphozytäres Infiltrat	Diffuse vakuoläre Veränderung mit basalem Infiltrat von Lymphozyten	Dünne Basalmembran. Keine Entzündungszellen.
Stratum papillare	Normal	Fleckige perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate. Neue Kapillaren mit dickeren Wänden	Verlust der normalen Struktur mit Hyalinisierung und Sklerose.	Verlust der normalen Struktur mit Hyalinisierung und Sklerose	Normale Struktur durch lockere Matrix aus Fibrose ersetzt. Vernachlässigbare Entzündungszellen.
Stratum retikuläre	Normal	Normal	Lymphozytäres bandförmiges Infiltrat in der mittleren Dermis, verdickte und erweiterte Blutgefäße	Strukturverlust mit Hyalinisierung und Sklerose	Locker angeordnete Matrix aus Fibrose. Vernachlässigbare Entzündungszellen

In einigen Fällen können hypertrophe Formen des genitalen LS und LP ähnliche klinische und histologische Merkmale aufweisen, was die Unterscheidung schwierig macht. Wichtig ist es, präkanzeröse oder kanzerogene Läsionen auszuschließen. Plattenepithelkarzinome (PEK) bei LS entwickeln sich unabhängig von einer Infektion mit humanem Papillomavirus (HPV). Sie können innerhalb von Monaten entstehen.¹⁶⁸ Daher sind neue hyperkeratotische Läsionen oder neu auftretende Erosionen und Ulzerationen verdächtig auf HPV-unabhängige intraepitheliale Neoplasien der Vulva (und des Penis), die auch als differenzierte intraepitheliale Neoplasien der Vulva bezeichnet werden. Diese sollten immer biopsiert werden.

Zusammenfassend sollte eine größere Aufmerksamkeit für das klinische und histologische Spektrum des LS eine frühzeitigere Diagnose und Behandlung ermöglichen. Eine Biopsie, von erfahrenen (Dermato-)Histopatholog*innen interpretiert, ist hilfreich, um klinische Differentialdiagnosen wie LP und Ekzeme (atopisch oder seborrhoisch), insbesondere bei Verdacht auf einen frühen LS, auszuschließen, sowie präkanzeröse und kanzeröse Läsionen zu erkennen.



Wir danken Luis Mario Orantes-Aguirre von Unilabs Bern, Schweiz, für die Bereitstellung der histologischen Bilder.

Abbildung 6: Histopathologie des frühen LS in Abbildung a) & b) (siehe auch entsprechende klinische Abbildung 2c). Die Biopsie wurde aus dem rechten Interlabialsulcus entnommen: Epidermale Akanthose mit etwas Hyperkeratose, die Reteleisten sind verbreitert. Die obere Dermis enthält ein lichenoides lymphozytäres Infiltrat und ist leicht ödematös. Blutgefäße des oberen Plexus sind leicht erweitert.

Bei spätem LS in Abbildung c) & d) zeigt sich eine atrophische Epidermis mit Orthohyperkeratose, die Reteleisten sind teilweise verstrichen, es gibt ein breites subepidermales Ödem und geschwollene sowie homogenisierte Kollagenfasern. Blut- und lymphozytäre Gefäße sind erweitert. Das lichenoides lymphozytäres Infiltrat wird durch das Ödem in die mittlere Dermis gedrückt.

5.2 Weitere Untersuchungen:

Falls klinisch indiziert, sollte eine Untersuchung auf autoimmune Erkrankungen durchgeführt werden. Einige dieser, manchmal auch asymptomatisch auftretende Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, perniziöse Anämie, Vitiligo, Diabetes mellitus) sind bei Frauen mit LS häufiger als in der Allgemeinbevölkerung.¹⁶⁹

Hautabstriche auf bakterielle, Pilz- oder virale Infektionen sind nur dann sinnvoll, wenn Symptome oder Anzeichen einer koexistierenden Infektion vorliegen. Sie helfen vor allem dabei Infektionen auszuschließen.

Patch-Tests, ein epidermaler Test auf dem Rücken zur Erkennung von Kontaktallergien sind nur selten erforderlich. Sie sollten nur in Betracht gezogen werden, wenn eine sekundäre (medikamentöse) Allergie vermutet wird, zuvor sollte eine dermatologische Vorstellung erfolgen.

5.3 Differentialdiagnosen:

Der mukosale oder erosive LP stellt die wichtigste Differenzialdiagnose dar. Weitere mögliche Differentialdiagnosen, welche klinisch dem LS ähneln können, sind die inverse Psoriasis, Ekzeme, Lichen simplex, eine unspezifische Balanoposthitis, Vitiligo (besonders schwierig bei Kindern), Morphea, Graft-versus-Host-Erkrankungen (GvHD), autoimmun-bullöse Erkrankungen, Plasmazell-Vulvitis/Balanitis, Paget-Krankheit, anogenitale Dysplasien des Plattenepithels (low-grade bzw. high-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL bzw. hSIL) und Plattenepithelkarzinome. Bei Unsicherheiten in der Diagnose sollte eine Biopsie durchgeführt werden.¹⁷⁰ Weitere Informationen zu differenzialdiagnostisch relevanten Krankheiten finden sich in den Leitlinien der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI).¹⁷¹

Infektionen und Kontaktdermatitis können den LS überlagern, und sollten identifiziert und behandelt werden.

5.4 Diagnostik bei Kindern:

Besondere Aufmerksamkeit ist bei Kindern mit anogenitalen Hautveränderungen erforderlich, wobei zu beachten ist, dass Kinder keine "kleinen Erwachsenen" sind.

Bei der Untersuchung und Behandlung von Kindern sollte eine kinderfreundliche Umgebung hergestellt werden. Die Untersuchung sollte von erfahrenen Ärzt*innen durchgeführt werden, die mit der Erkrankung, der Anatomie der Genitalien bei Kindern und mit der Kommunikation mit Kindern vertraut sind.

Mädchen sollten vorzugsweise auf einer Patientenliege und nicht auf einem gynäkologischen Stuhl untersucht werden, um eine kindgerechte Untersuchungsatmosphäre zu gewährleisten.

Kinder sollten in altersgerechter Sprache über die Untersuchung und ggf. die Behandlung aufgeklärt werden. Wichtig ist, dass sich das Kind wohlfühlt und sich traut, über die Beschwerden zu sprechen. Die Anwendung von Topika sollte demonstriert werden. Die Bedeutung einer langfristigen Nachsorge sollte auch gegenüber den Eltern betont werden.

Wenn das klinische Bild diagnostisch nicht eindeutig ist, sollte sorgfältig über die Notwendigkeit einer Biopsie nachgedacht werden, wobei Vor- und Nachteile abgewogen werden müssen. Eine erneute

Vorstellung, eine interdisziplinäre Diskussion oder die Überweisung an erfahrene Kolleg*innen können alternativ in Frage kommen.

6. Einführung in das therapeutische Management

6.1 Ziele der Behandlung

Neben individuellen Behandlungszielen sollte der therapeutische Ansatz im Allgemeinen multidimensional sein und folgende Ziele verfolgen:

1. Schnelle Verbesserung von Symptomen wie Juckreiz, Schmerzen oder Brennen.
2. Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität, einschließlich des Sexuallebens und der problemlosen Miktion.
3. Kontrolle von klinischen Krankheitszeichen, um beispielsweise Narbenbildung, Gewebe-Resorption, Hautatrophie und maligne Transformation zu vermeiden.
4. Reduzierung von Krankheitsschüben.
5. Heilung von LS bei Jungen und Männern.

Für alle Patient*innen müssen die Behandlungsziele individuell bewertet werden. Im Verlauf der Krankheit müssen diese Ziele von Zeit zu Zeit neu bewertet werden.

6.2 Bewertung des Behandlungserfolgs

Der Behandlungserfolg sollte sowohl auf patientenberichtete Ergebnisparameter (Patient Reported Outcome Measures - PROMs) zur Beurteilung der Ziele 1.), 2.) und 4.) basieren als auch auf ärztlich bewertete Ergebnisparameter zur Erfassung des Ziels 3.). Bis heute besteht jedoch kein Konsens darüber, welche Bewertungsinstrumente zu diesem Zweck verwendet werden sollen.^{172,173}

Während der Verlaufskontrollen kann der Behandlungserfolg (und mögliche Nebenwirkungen) durch Veränderungen der unten aufgeführten Outcomes bewertet werden. Ein anfängliches Foto scheint für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes unvermeidlich; Notizen zu wichtigen Aspekten müssen individuell gemacht werden:

Bewertung der Behandlung:

- a) Symptome:
Intensität, Numerische Rating Skala (NRS) 0-10, und Dauer von Juckreiz, Schmerzen, Brennen, Wundsein und Unbehagen.
- b) Klinische Zeichen:
Erythem, Ödeme, Hyperkeratose, Blässe/Hypopigmentierung, Blutungen/Ekchymosen, Fissuren, Erosionen, Ulzerationen, Sklerose, Fusion von Strukturen wie Verschmelzung des Präputium clitoridis, Verengung des Introitus, Labiencynechie, Phimose und Sklerose des Frenulums bei Männern (bei Jungen meist initial nicht beurteilbar, da nicht zugänglich), Meatus- und Harnröhrenstrikturen, perianale Beteiligung. Idealerweise unter Verwendung einer Bewertungsskala (z. B. Meuli 1994⁶¹)
- c) Sexuelle Aspekte:
Dyspareunie, Anorgasmie, Erosionen/Fissuren aufgrund des Geschlechtsverkehrs, erektile Dysfunktion bei Männern.

d) Urologische Aspekte:

Dysurie, Schmerzen der Blase (abakterielle Zystitis)

Störungen des unteren Harntrakts (LUTS) und Harnröhrenstrikturen (Meatus)

e) Gynäkologische Aspekte:

Vaginaler Ausfluss/Blutung und Menstruationsprobleme bei Frauen

f) Andere Aspekte:

(Un)verträglichkeit von Topika, einschließlich Emollientien

Reizende und/oder allergische Kontaktdermatitis, Anzeichen von Infektion

Psychologische Aspekte, insbesondere bei Jugendlichen, die sexuell aktiv werden

Nach der anfänglichen Behandlung von in der Regel 3 Monaten und anschließender Verlaufskontrolle hängen die weiteren Intervalle der Follow-up Kontrollen stark von der Aktivität, der subjektiven Belastung und vom Schweregrad des LS ab (siehe hierfür Kapitel 11 Nachsorge). Zu Beginn der Therapie und bei jeder Verlaufskontrolle müssen Art, Menge und Lokalisation, an der die Topika aufgetragen werden sollen, benannt und ggf. gezeigt werden.

Bei aktiveren Krankheitsverläufen können Verlaufskontrollen alle 3-6 Monate angezeigt sein. In ausgewählten Fällen mit intensiven Symptomen können Kontrollen häufiger geplant werden.

Bei langfristig kontrollierter Krankheit können jährliche Kontrollen ausreichen, um die topische Behandlung anzupassen und um Anzeichen von Entzündung und maligner Transformation zu überprüfen.

7. Behandlung

7.1 Hautpflege und allgemeine Therapieempfehlungen

Bei Patient*innen mit LS sollen Salben anstelle von Cremes oder Gelen verwendet werden.	↑↑	100% Konsens (16/16) konsensbasiert
Triggerfaktoren (mechanische Reizungen wie Traumata, unnötige chirurgische Eingriffe, Piercings) und Irritation (wie übermäßige Wasserexposition oder exzessive Verwendung von Reinigungsprodukten, synthetische und enge Kleidung, Verwendung von Feuchttüchern) sollten an betroffenen LS Lokalisationen vermieden werden.	↑	100% Konsens (13/13) konsensbasiert
Bei Patient*innen mit LS sollten Inkontinenzeinlagen und Unterwäsche regelmäßig gewechselt werden und Urininkontinenz so gut wie möglich behandelt werden.	↑	100% Konsens (13/13) konsensbasiert

Die Verwendung von pflanzlich basierten Topika, topischen Antihistaminika, topischen Anästhetika und parfümierten Topika sollte bei Patient*innen mit LS vermieden werden, da ein erhöhtes Risiko einer Kontaktsensibilisierung besteht.	↓	>75% Konsens (13/14) konsensbasiert
Bei klinischer Verschlechterung des LS oder bei Zunahme der Symptome wie Juckreiz oder Schmerzen, sollen eine adäquate Therapie sichergestellt und andere Ursachen wie Kontaktallergien, Infektionen und maligne Transformation berücksichtigt bzw. ausgeschlossen werden.	↑↑	100% Konsens (15/15) konsensbasiert

Einführung

Die von anogenitalem LS betroffenen Bereiche sind anatomisch anfällig für Feuchtigkeit und Reibung. Mazerationen und Fissuren können durch den Kontakt mit lokalen Irritantien wie Schweiß, Urin, vaginalem Ausfluss, Menstruationsblut, Seifen oder reibender Unterwäsche verstärkt werden.

Zusätzliche Kontaktallergien, Pilz-, bakterielle oder virale Infektionen können den Juckreiz und die Irritationen weiter verschlechtern.

Allgemeine Hinweise für Patient*innen mit anogenitalem LS

- Die Beachtung der Hygiene ist wichtig. Häufige lokale Anwendungen von Seifen, Shampoos und Schaumbädern sind jedoch zu vermeiden.
- Die regelmäßige Anwendung einer rückfettenden Salbe zum Schutz der Hautbarriere kann vor dem Sport (z.B. Schwimmen), vor dem Geschlechtsverkehr, Baden oder der Miktio n und bei Inkontinenz nützlich sein. Auf anog enitaler Haut werden Salben gegenüber Cremes bevorzugt, da sie weniger Kontaktallergene enthalten, weniger irritierend sind, eine bessere Hautpenetration ermöglichen sowie einen besseren Barriereeffekt bieten.¹⁷⁴
- Enganliegende Kleidung bzw. dadurch bedingte Reibung/Irritationen sollten vermieden werden.

Unterwäsche

Kontrollierte Studien sind erforderlich, um die Wirkung von Seidenunterwäsche bei genitalem LS zu überprüfen. Generell sind weiche, gut absorbierende Unterwäsche z.B. aus Baumwolle, ohne reibenden Nähte zu bevorzugen.

Vermeidung von Triggerfaktoren (siehe auch Kapitel 4)

Mechanische und chemische Irritationen wie enganliegende Kleidung, feuchte Umgebung durch z.B. unpassende Unterwäsche, Inkontinenz (gute Reinigung nach dem Urinieren), Seifen etc. sollten vermieden werden.^{26,93,175-179}

Risiko einer Kontaktallergie

Studien, die sich mit der Prävalenz und dem Risiko einer Kontaktallergie bei Patient*innen mit LS befassen, sind spärlich und zeichnen sich durch eine geringe Anzahl von eingeschlossenen Patient*innen aus. Zu den beteiligten Allergenen in älteren Studien gehörten Neomycin, Clioquinol

und Cinchocain, in kürzlich durchgeführten Studie waren die häufigsten Allergene Duftstoffe, patienteneigene Produkte und Lokalanästhetika.¹⁸⁰ Die Studien bzgl. der allergischen Sensibilisierung durch topische Glukokortikoide ergaben bislang keine eindeutigen Ergebnisse.^{180,181}

Die Studie von Corazza et al. hob die häufige Verwendung von Produkten mit pflanzlichen Inhaltsstoffen bei Frauen mit pruriginösen Vulvaerkrankungen hervor und wies darauf hin, dass eine Kontaktdermatitis eine mögliche unerwünschte Wirkung dieser Produkte ist.¹⁸¹

Die Relevanz von Ergebnissen von Epikutantestungen sollte kritisch bewertet werden, da ein positives Ergebnis nicht immer eine Rolle bei der Ätiologie einer Vulva-Dermatitis impliziert. In einigen früheren Studien wurde erörtert, ob das Vorhandensein von eosinophilen Granulozyten oder eosinophiler Spongiosa bei LS ein Marker für das gleichzeitige Vorliegen einer autoimmunen bullösen Erkrankung oder einer allergischen Kontaktallergie sein könnte. In einer Studie mit 121 Patientinnen mit LS der Vulva wurde festgestellt, dass das Vorhandensein von eosinophiler Spongiosis, ausgeprägter Lymphozytenexozytose, dermalen Eosinophilen und Exkorationen ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung voraussagte, und die Autor*innen empfahlen Epikutantests, um im Falle solcher histologischen Befunde eine zusätzliche allergische Kontaktdermatitis auszuschließen.¹⁸² Keith et al. vermutete bei einem Kollektiv von 235 Patient*innen mit LS (14 % männlich; 22 % wiesen eine extragenitale Erkrankung auf), einen Zusammenhang zwischen Gewebe-Eosinophilen und einer assoziierten Begleiterkrankung, wie Kontaktdermatitis oder autoimmune bullöse Dermatosen. Das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Autor*innen kamen zu dem Schluss, dass eine Gewebe-Eosinophilie allein nicht zur Untersuchung auf Begleiterkrankungen führen sollte, es sei denn, es liegen klinische Anzeichen einer solchen Erkrankung vor.¹⁸³

Behandlung des Juckreizes

Neben den Schmerzen ist Juckreiz ein Schlüsselsymptom bei genitalem LS; tatsächlich klagen 62,3 % der Patient*innen über Juckreiz.¹⁸⁴

Man geht davon aus, dass die Pathophysiologie des Juckreizes bei LS komplex und multifaktoriell ist.¹⁸⁵ Er hängt hauptsächlich von Entzündung und Immundysregulationen ab, daher kann nur eine geeignete Therapie der Grunderkrankung dieses störende Symptom behandeln. 80-90 % der Patient*innen berichten, dass die empfohlene LS Behandlung (topische Glukokortikoide der Klasse III oder IV) den Juckreiz erfolgreich behandelt hat.⁸

Die tägliche Anwendung von Emollientien kann sich ebenfalls positiv auf den Juckreiz auswirken, da die Integrität der Hautbarriere gestärkt wird und die Haut weicher wird.

Patient*innen können auch von der Zugabe juckreizlindernder Wirkstoffe wie Polidocanol 3-5 % zu Emollientien profitieren. Es fehlen aber noch kontrollierte Studien, die diese Beobachtung untermauern.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf potentielle Kontaktallergene wie Lokalanästhetika, wie Lidocain, und pflanzliche Produkte, wie Calendula und Menthol, gelegt werden, die vermieden werden sollten.

7.2 Topische Therapien

7.2.1 Emollientien

Zusätzlich zur Standardtherapie soll bei <u>Frauen und Mädchen</u> mit genitalem LS eine Basistherapie mit Emollientien erfolgen.	↑↑	100% Konsens (13/13) Konsensbasiert*
Zusätzlich zur Standardtherapie sollte bei <u>Männern und Jungen</u> mit genitalem LS eine Basistherapie mit Emollientien erfolgen.	↑	
Zusätzlich zur Standardtherapie sollte bei <u>extragenitalem LS</u> eine Basistherapie mit Emollientien erfolgen.	↑	
*Aufgrund der geringen Evidenzlage entschied sich das Leitliniengremium hier rein Konsens-basierte Empfehlung trotz systematischer Evidenzaufbereitung (siehe Evidenzbericht) auszusprechen.		

Wirksamkeit und Wirkmechanismus

Unter Emollientien versteht man Pharmazeutika, die die Haut weich und geschmeidig machen. Sie wirken durch „Auffüllen“ von Spalten zwischen Korneozyten. Durch dieses „Abdichten“ der Haut kommt es zu einem geringeren transdermalen Feuchtigkeitsverlust. Subjektiv verspüren Menschen durch das Auftragen von Emollientien weniger Trockenheit und glattere weichere Haut. Die Wirkung ist insbesondere bei Menschen mit bestimmten Dermatosen wie atopischer Dermatitis und Psoriasis vulgaris nachgewiesen.

Beispiel für Emollientien sind: Lanolin, Fettsäuren und deren Derivate, speziell Paraffine u.a. verarbeitet zu Vaseline, pflanzliche Öle aber auch Propylenglycolderivate etc.

Emollientien können nach einer initialen Behandlung mit topischen Glukokortikoiden bei LS eine zusätzliche Linderung der Symptome bewirken.

Eine Studie mit initialer Anwendung eines topischen Glukokortikoids und anschließender Erhaltungsbehandlung mit täglicher Anwendung einer Cold Cream zeigte bei Frauen mit LS, dass die initiale Symptomlinderung auch während der Erhaltungstherapie aufrechterhalten werden konnte. Allerdings kann daraus nicht eindeutig abgeleitet werden, ob dies die Wirkung der Emollientien oder eine Langzeitwirkung des Glukokortikoides war.¹⁸⁶

Eine randomisierte Studie mit topischer Vitamin-E-Creme im Vergleich zu einem Emollients nach einer Initialbehandlung mit einem topischen Glukokortikoid zeigte keine Unterschiede in den Rückfallraten über einen Zeitraum von einem Jahr, daher scheint Vitamin E keinen zusätzlichen Vorteil gegenüber Emollientien zu haben.¹⁸⁷

Dosierung: Akut und Erhaltung

Bezüglich der optimalen Dosierung gibt es bislang keine Daten. Aufgrund unserer Erfahrung empfehlen wir mindestens zweimal täglich Emollientien aufzutragen, um die Hautbarriere zu stärken und sie gegen irritierende äußere Faktoren wie Urin, Seifen, vaginalem Ausfluss, Schweiß, Gleitmittel, Sperma und Reibung beim Geschlechtsverkehr zu schützen. Wenn die Labien bei der Miktio brennen, kann das Auftragen von Emollientien vor der Miktio helfen, den Hautkontakt mit dem Urin zu verringern.

Um eine verdünnende Wirkung der topischen Glukokortikoide zu vermeiden, sollten die Emollientien zeitlich versetzt zu den Glukokortikoiden aufgetragen werden.

Sicherheit und besondere Hinweise

Im Allgemeinen sind Emollientien sehr gut verträglich. Es wurden bislang keine Sicherheitsbedenken geäußert. In seltenen Fällen können sie jedoch zu reizender oder allergischer Kontaktdermatitis führen. So sind beispielsweise Zusatzstoffe wie Benzoesäure, Benzalkoniumchlorid, Polyethylenglykol oder Natriumlaurylsulfat (SLS) bekannte Irritantien,^{188,189} die Bestandteil von Emollientien sein können. Ebenso kann Benzoesäure in Emollientien als Allergen wirken. Dies gilt auch für Lanolin, Jojobaöl, Propylenglykol-Duftstoffe und Perubalsam, die zu den häufigsten Allergenen gehören.^{188,190} Daher sollten nur duftstofffreie Emollientien verwendet werden. Bei Verdacht auf eine allergische Kontaktdermatitis kann entweder ein Epikutantest oder ein wiederholter Applikationstest (kubitales Auftragen des verdächtigen Topikums mit Ablesen nach 24 Stunden und, wenn keine Reaktion sichtbar ist, tägliche Wiederholung für 7-10 Tage) ein einfacher und hilfreicher Test für eine Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ sein. Grundsätzlich gilt, dass Salben weniger allergisierende Inhaltsstoffe beinhalten als Cremes oder Lotionen, daher sind Emollientien in Salbenform (u.a. Vaseline / Paraffin) zu bevorzugen.

7.2.2 Topische und intraläsionale Glukokortikoide

Bei <u>Frauen</u> mit genitalem LS soll eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III oder IV erfolgen.	↑↑	100% Konsens (12/12) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Mädchen</u> mit genitalem LS soll eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III* oder IV* erfolgen.	↑↑	
Bei <u>Männern</u> mit genitalem LS soll eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III oder IV erfolgen.	↑↑	
Bei <u>Jungen</u> mit genitalem LS soll eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III* oder IV* erfolgen.	↑↑	
Bei Patient*innen mit <u>extragenitalem LS</u> sollte eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III* oder IV* erfolgen.	↑	
* nicht alle Präparate sind für Kinder jeder Altersklasse zugelassen		

Glukokortikoide der Klasse IV

Direkte Evidenz verfügbar für:

- Frauen:
 - Cochrane review (2 RCTs)
 - 5 further RCTs
 - Improvement of symptoms: GRADE ⊕⊕⊕⊕ high - ⊕○○○ very low
 - QoL: GRADE ⊕⊕⊕○ moderate - ⊕⊕○○ low
 - Sexual function: GRADE ⊕○○○ very low
 - Urinary function: GRADE ⊕⊕○○ low
 - Patient global assessment: GRADE ⊕⊕○○ low
 - Physician global assessment: GRADE ⊕○○○ very low
 - Minor adverse events: GRADE ⊕○○○ very low
 - 9 non-comparative/non-prospective studies (n=513)
- Mädchen:
 - 7 non-comparative/non-prospective studies (n=155)
- Frauen und Mädchen:
 - 1 RCT
 - Improvement of symptoms: GRADE ⊕⊕⊕○ moderate
- Weibliche Patientinnen (Alter nicht spezifiziert):
 - 1 non-comparative/non-prospective study (n=59)
- Männer:
 - 4 non-comparative/non-prospective studies (n=104)
- Männer und Jungen:
 - 1 non-comparative/non-prospective study (n=185)

Glukokortikoide der Klasse III

Direkte Evidenz verfügbar für:

- Frauen:
 - 3 RCTs
 - Improvement of symptoms: GRADE ⊕⊕⊕⊕ high - ⊕○○○ very low
 - Patient global assessment: GRADE ⊕⊕○○ low
 - Physician global assessment: GRADE ⊕○○○ very low
 - 14 non-comparative/non-prospective studies (n=988)
- Mädchen:
 - 1 non-comparative/non-prospective study (n=11)
- Jungen:
 - Cochrane review (1 RCT)
 - 2 non-comparative/non-prospective studies (n=83)

Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht

Bei Patient*innen mit LS sollen Glukokortikoide in Salben-Grundlage anstelle von Cremes- oder Lotions-Grundlage verwendet werden.	↑↑	100% Konsens (16/16) konsensbasiert
Bei <u>Frauen</u> mit hyperkeratotischem genitalem LS kann eine Therapie mit intraläsionalen Glukokortikoiden erwogen werden , wenn die LS Läsionen nicht auf eine topische Therapie angesprochen haben (vorausgesetzt, dass eine Neoplasie ausgeschlossen wurde).	↔	100% Konsens (16/16) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Mädchen</u> soll eine Therapie mit intraläsionalen Glukokortikoiden zur Behandlung des genitalen LS nicht erfolgen.	↓↓	100% Konsens (14/14) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht

Bei <u>Männern</u> mit hyperkeratotischem genitalem LS kann eine Therapie mit intraläsionalen Glukokortikoiden erwogen werden , wenn die LS Läsionen nicht auf eine topische Therapie angesprochen haben (vorausgesetzt, dass eine Neoplasie ausgeschlossen wurde).	↔	100% Konsens (16/16) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Jungen</u> mit genitalem LS kann im Rahmen einer vorhafterhaltenden Operation eine Therapie mit intraläsionalen Glukokortikoiden in Narkose erwogen werden .	↔	100% Konsens (15/15) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Direkte Evidenz verfügbar für: • Frauen: ◦ 1 non-comparative/non-prospective study (n=88) Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht		

Zusammenfassung: Hier keine einheitlichen Empfehlungen möglich:

• Initiale Behandlung:

- Clobetasolpropionat 0,05% (Salbe) oder Mometasonfuroat 0,1% (Salbe) scheinen ähnlich wirksam zu sein. In der Regel wird eine halbe bis ganze Fingertip-Einheit (FTU (fingertip unit): Fingerkuppenspitze bis zur ersten Fingerbeuge = 0.5 g Topikum) verwendet
- Einige Expert*innen empfehlen die Anwendung von Glukokortikoidsalben einmal (in Ausnahmen zweimal) täglich für bis zu 3 Monate; andere empfehlen eine tägliche Anwendung über einen Monat, gefolgt von einer langsamen Reduzierung auf zum Beispiel alle zwei Tage für weitere 2 Monate, dies insbesondere bei Kindern, um einen Kortisonschaden zu verhindern

Ziel:

- Heilung von Fissuren und Erosionen
- Hyperkeratosen sollten sich vollständig oder zumindest nahezu vollständig zurückbilden
- Die Sklerose sollte sich mildern; Verbesserung der Phimose
- Blässe und strukturelle Veränderungen verbessern sich in der Regel nicht

• Langzeitbehandlung

Ziel: Ziel ist es strukturelle Veränderungen und die Entwicklung von Karzinomen zu verhindern, die Lebensqualität zu verbessern und eine gestörte Sexualentwicklung von Kindern und Jugendlichen zu verhindern.

- Einige Expert*innen empfehlen eine kontinuierliche Anwendung, zum Beispiel einmal oder zweimal pro Woche, andere behandeln nur in aktiven Krankheitsschüben (eine randomisierte kontrollierte Studie dazu ist geplant, "PEARLS": <https://www.fundingawards.nihr.ac.uk/award/NIHR135121>).
- Verschiedene Potenzen von Glukokortikoiden werden verwendet; die meiste Erfahrung gibt es zu topischen Glukokortikoiden der Klasse III (stark) und IV (sehr stark).
- In der kontinuierlichen Langzeitbehandlung werden kaum steroidassoziierte Nebenwirkungen wie Hautatrophie beobachtet. In der Regel reicht eine 30 g Tube Salbe für eine einjährige Behandlung aus (10 g pro Monat sollten in keinem Fall überschritten werden); die Glukokortikoidsalbe muss auf die Stellen aufgetragen werden, die ursprünglich Anzeichen von LS zeigten.
- Emollientien sollten reichlich (mindestens zweimal täglich) verwendet werden.

Allgemeine Einführung in das Thema

Dieses Kapitel befasst sich mit Glukokortikoiden, die durch topische Anwendung und intraläsionale Injektion verabreicht werden. Glukokortikoide besitzen eine entzündungshemmende Wirkung, welche die Entzündung des LS reduzieren kann.¹⁹¹ Die Wirkstärke von topischen Glukokortikoiden wird in Europa meist nach Niedner von schwach (Klasse I) bis sehr stark (Klasse IV) eingeteilt.¹⁹²

Topische Glukokortikoide der Klasse III und IV

Wirksamkeit und Wirkmechanismus

Aufgrund ihrer nachgewiesenen Wirksamkeit und Sicherheit werden topische Glukokortikoide der Klasse III oder IV wie Clobetasolpropionat 0,05% oder Mometasonfuroat 0,1% Salbe (oder Creme) als bevorzugte Behandlung empfohlen, sowohl bei akuten Schüben als auch in der Erhaltungstherapie.¹⁹³⁻¹⁹⁵

Topische Glukokortikoide wirken als entzündungshemmende und antifibrotische Therapeutika. Sie beeinflussen mehrere verschiedene Signalwege, indem sie aktivierte (pro)-inflammatorische Gene hemmen.^{29,191,196} Zudem haben sie auch eine schnelle juckreizstillende Wirkung.

Topische Glukokortikoide der Klasse III oder IV bewirken eine rasche Verbesserung der klinischen Zeichen und der subjektiven Symptome (in der Regel in weniger als 10 Tagen).

Cremes und Salben sind die am häufigsten verwendeten Grundlagen, da sie sich leicht verteilen lassen und gut auf der Schleimhaut haften. Unserer Erfahrung nach ist es jedoch sinnvoll Patient*innen mehrere Grundlagen ausprobieren zu lassen, um individuell die wirksamste und angenehmste Behandlungsform zu finden. Dies fördert die Adhärenz. Es gilt jedoch zu erwähnen, dass Salben in der Regel weniger brennen, weniger Kontaktallergene beinhalten, einen besseren Barrierschutz bieten und eine bessere Penetration des Wirkstoffes ermöglichen.

Die Wirksamkeit topischer Glukokortikoide der Klasse III und IV scheint bei der Behandlung von genitalem LS vergleichbar zu sein. Die meisten Studien wurden mit Glukokortikoiden der Klasse IV (Clobetasolpropionat 0,05%) durchgeführt. In bestimmten Situationen können jedoch moderne Glukokortikoide der Klasse III wie Mometasonfuroat bevorzugt werden. Dies ist bei Kindern der Fall, da bei diesen die Haut dünner ist und dementsprechend steroidbedingte Nebenwirkungen bei Klasse IV Präparaten häufiger auftreten können. Auch in der Schwangerschaft, bei der eine Resorption des Glukokortikoids aus Sicherheitsgründen (Risiko der Wachstumsretardierung) zu vermeiden ist, können Klasse III Glukokortikoide bevorzugt werden.

Mädchen und Frauen mit genitalem LS

Etwa 60 % bis 70 % der Patientinnen mit LS erreichen eine vollständige Remission ihrer Symptome nach einer dreimonatigen Behandlung mit Clobetasolpropionat 0,05%, welches in der Regel einmal täglich angewendet wird.^{8,197,198} Ähnlich wirksam zeigte sich Mometasonfuroat 0,1 % einmal täglich nach 12 Wochen in einer direkten Vergleichsstudie. 59 % und 37 % der Patientinnen in der Clobetasolpropionat-Gruppe und 67 % und 48 % in der Mometasonfuroat-Gruppe erreichten eine Verbesserung der subjektiven bzw. objektiven Bewertungsskalen um mindestens 75 %.^{197,198}

Es gibt Hinweise darauf, dass weniger potente Glukokortikoide (z. B. Triamcinolon und Prednicarbat) ebenfalls als Erhaltungstherapie oder zur Behandlung mittelschwerer Schübe oder Rezidive wirksam sind.^{29,199,200}

Es gibt keine vergleichenden randomisierten Studien bei Mädchen mit LS, jedoch zeigen nicht vergleichende Studien, dass die Behandlung mit Glukokortikoiden der Klasse III und IV bei der Unterdrückung von klinischen Zeichen und subjektiven Symptomen von LS wirksam sind.^{201,202} Bei einigen Patientinnen geht der LS nach der Kindheit in Remission, der Verlauf ist jedoch variabel, weshalb eine engmaschige Nachsorge während und nach der Pubertät erforderlich ist, um ein Wiederauftreten des LS frühzeitig zu erkennen.²⁰³

Jungen und Männer mit genitalem LS

Sowohl Mometasonfuroat 0,1% als auch Clobetasolpropionat 0,05% sind wirksam bei der Behandlung von frühen und mittleren Erkrankungsstadien des penilen LS, jedoch ist die Heilungsrate unbekannt. In einer placebokontrollierten randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit von Mometasonfuroat 0,05% Salbe bei 40 Jungen mit penilem LS nach fünf Wochen Anwendung untersucht.²⁰⁴ Mometasonfuroat verbesserte den klinischen Grad der Phimose bei 7 von 17 Jungen (41%); bei fortgeschrittener Erkrankung wurde keine Verbesserung festgestellt. Anmerkend muss erwähnt werden, dass alle Jungen nach der Behandlung eine Zirkumzision erhalten haben. Es traten keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen auf. Eine weitere Studie an 56 Jungen ergab, dass topische Glukokortikoide bei mildem LS, der auf die Vorhaut beschränkt ist, wirksam sind, aber bei Jungen mit vorhandener Narbenbildung unwirksam sind. Eine histologische Bestätigung des LS lag bei dieser Studie nicht vor.²⁰⁵

Eine retrospektive Studie an 21 Männern mit penilem LS ergab, dass Clobetasolpropionat 0,05% Creme bei 16 von 21 (76%) Patienten wirksam war (6 benötigten eine Zirkumzision). Die Glukokortikoidbehandlung erfolgte in dieser Studie durchschnittlich 7 Wochen lang. Ein Hinweis auf eine epidermale Atrophie bestand nach der Behandlung bei keinem Patienten.²⁰⁶ Bei einer anderen retrospektiven Analyse von 185 Männern, die mit Clobetasolpropionat 0,05% behandelt wurden (über etwa 12 Wochen mit abnehmender Häufigkeit), wurde bei 60% von einem Therapieerfolg berichtet, wobei bei einigen ein Rückfall auftrat und sich dadurch die Erfolgsrate auf 50% reduzierte. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 15 Monate.⁶⁰

Bei penilem LS besteht das Risiko der Entwicklung von Peniskarzinomen.²⁰⁷⁻²⁰⁹

Dosierung: Akut- und Erhaltungsbehandlung

In klinischen Studien wurde Clobetasolpropionat 0,05% Creme oder Salbe 3 Monate lang ein- oder zweimal täglich aufgetragen oder schrittweise reduziert. Beispielsweise erfolgte einen Monat lang eine ein- oder zweimal tägliche Anwendung, dann 2 Monate lang eine einmal tägliche oder umtägige Anwendung. Manchmal in Abhängigkeit von der Schwere der klinischen Zeichen und der subjektiven Symptome oder dem Alter der Patient*innen.^{193,198,210}

Einen Konsens über ein allgemeingültiges Standarddosierungsschema für die Behandlung von LS gibt es nicht (vergleiche obige Schemata).

Nur in seltenen Fällen kommt es zu einer vollständigen Remission ohne Rezidiv.

Es gibt Hinweise darauf, dass auch weniger potente Glukokortikoide (z. B. Triamcinolon und Prednicarbat) als Erhaltungstherapie und zur Behandlung mittelschwerer Schübe oder Rezidive wirksam sind.^{29,199,200}

Sicherheit

Nicht alle Präparate sind für Kinder aller Altersklassen zugelassen. Ein möglicher Off-label Use von topischen Glukokortikoiden sollte mit den Patient*innen und den Eltern besprochen werden.

Unerwünschte Wirkungen von topischen Glukokortikoiden werden selten beobachtet. Selten kommt es zu lokalen Reizungen und Brennen, insbesondere bei den ersten Anwendungen und wenn die Haut stark entzündet ist. Dies wird häufiger beobachtet, wenn Cremes statt Salben verwendet werden. Langfristig kann es zu Trockenheit, Hypopigmentierung und Hautatrophie kommen, insbesondere bei keratinisierter Haut. Allerdings können topische Glukokortikoide bei LS über Jahre hinweg ohne nennenswerte klinisch relevante unerwünschte Wirkungen angewendet werden. Die unerwünschten Wirkungen wie Stechen, Brennen und Xerosis werden meist eher mit dem Vehikel des topischen Glukokortikoides in Verbindung gebracht als mit dem Glukokortikoid selbst.²¹¹

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, wo die Topika aufgetragen werden müssen und wie viel Topikum zu verwenden ist. Zum Beispiel reicht eine Fingertip-Einheit zur Behandlung der gesamten Vulva aus. Es ist nicht untersucht, ob die topischen Glukokortikoide nur auf die sichtbar von LS betroffenen Bereiche aufzutragen sind, zum Beispiel isoliert auf die Klitoris, die Labia minora, die interlabialen Sulci oder das Perineum oder auf den gesamten anogenitalen Bereich, der von LS betroffen sein kann. Sicherlich nicht sollten z.B. die behaarte Labia majora behandelt werden, die so gut wie nie von LS betroffen ist. Topische Glukokortikoide dürfen nicht auf gesunde Haut aufgetragen werden, da sie dort bei kontinuierlicher Anwendung unerwünschte Wirkungen wie Erythem, Reizung und Hautatrophie verursachen.

Monitoring

Es gibt keine spezifischen Überwachungsaspekte bei einer topischen Glukokortikoidtherapie.

Intraläsionale Glukokortikoide

Die intraläsionale Injektion von Triamcinolonacetonid oder Dexamethason kann für einige Patient*innen mit LS eine Alternative zur Behandlung mit topischen Glukokortikoiden der Klasse IV sein.²¹²⁻²¹⁴

In einer 5-Jahres-Studie verwendeten Ventolini et al. bei pruriginösem LS der Vulva 5 ml einer Lösung mit 10 ml Triamcinolon 2 mg und 0,25 % Bupivacain pro Vulvaseite.

Wöchentlich verabreichte topische Glukokortikoide der Klasse IV wurden mit monatlichen subdermalen Injektionen von Anästhetika/Glukokortikoiden in Kombination mit topischen Glukokortikoiden verglichen.²¹⁴ Das Ansprechen auf die Injektionen war schneller und länger, allerdings waren die Patient*innen mit den Injektionen weniger zufrieden.²¹⁴

Intraläsionale Glukokortikoidinjektionen können bei mangelndem Ansprechen auf topische Glukokortikoide der Klasse III oder IV versucht werden, wenn zum Beispiel eine schlechte Penetration (wie bei stark hyperkeratotischen Läsionen) oder eine mangelnde Compliance vermutet wird.²¹³ Bei atropher Haut oder bei kleinen Läsionen sind intraläsionale Glukokortikoidinjektionen zu vermeiden, da das Gewebe geschädigt werden und ulzerieren kann. Die Therapie solle von einem Arzt mit Erfahrung in der intraläsionalen Glukokortikoidinjektion durchgeführt und überwacht werden.

7.2.3 Topische Calcineurininhibitoren

Bei <u>Frauen</u> mit genitalem LS sollte eine Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (off-label) als zweite Wahl oder als zusätzliche topische Therapie erfolgen, wenn die topische Therapie mit Glukokortikoiden kontraindiziert oder nicht ausreichend wirksam ist.	↑	100% Konsens (13/13) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Mädchen</u> mit genitalem LS sollte eine Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (off-label) als zweite Wahl oder als zusätzliche topische Therapie erfolgen, wenn die topische Therapie mit Glukokortikoiden kontraindiziert oder nicht ausreichend wirksam ist.	↑	
Bei <u>Männern</u> mit genitalem LS sollte eine Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (off-label) als zweite Wahl oder als zusätzliche topische Therapie erfolgen, wenn die topische Therapie mit Glukokortikoiden kontraindiziert oder nicht ausreichend wirksam ist.	↑	
Bei <u>Jungen</u> mit genitalem LS sollte eine Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (off-label) als zweite Wahl oder als zusätzliche topische Therapie erfolgen, wenn die topische Therapie mit Glukokortikoiden kontraindiziert oder nicht ausreichend wirksam ist.	↑	
Bei Patient*innen mit <u>extragenitalem LS</u> kann eine Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (off label) erwogen werden .	↔	
Direkte Evidenz verfügbar für: • Frauen: ○ Cochrane review (1 RCT) ○ 6 non-comparative/non-prospective studies (n=107) • Mädchen: ○ 2 non-comparative/non-prospective study (n=24) • Frauen und Mädchen: ○ 1 RCT ▪ Improvement of symptoms: GRADE ⊕⊕⊕○ moderate • Jungen: ○ 1 non-comparative/non-prospective study (n=20) Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht		

Allgemeine Einführung

Zwei topische Calcineurininhibitoren (TCIs), Pimecrolimus 1% Creme und Tacrolimus 0,1% und 0,03% Salbe, können off-label zur Behandlung des LS verwendet werden.²¹⁵⁻²²⁹ Zugelassen sind diese Präparate bislang nur für die atopische Dermatitis. Einige wenige randomisierte Studien vergleichen die Wirkung von TCIs mit Clobetasolpropionat 0,05% bei LS der Vulva.^{221,230,231}

Wirksamkeit und Wirkmechanismus

Tacrolimus ist ein lipophiler immunsuppressiver Wirkstoff, der den second messenger Calcineurin hemmt und die Transkription von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin (IL)-2 und

Interferon-gamma blockiert. Durch die Hemmung von Calcineurin reduziert Tacrolimus zudem die Antigenpräsentation und die Aktivierung von T-Zellen. Darüber hinaus beeinflusst es andere Zelltypen, die an Juckreiz und Entzündungsreaktionen beteiligt sind, wie etwa Mastzellen, eosinophile und basophile Granulozyten durch die Hemmung von IL-3, IL-8, IL-13 und dem Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF). Die Expression des FcεR1-Rezeptors auf epidermalen antigenpräsentierenden Zellen wird reduziert. Während viele pharmakologische Effekte von topischem Calcineurininhibitoren denen von Glukokortikoiden ähneln, treten bei topischem Tacrolimus und Pimecrolimus keine Nebenwirkungen wie Hautatrophie und Teleangiektasien auf.^{219,220}

Frauen mit genitalem LS

In einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 38 Frauen mit histologisch gesichertem LS der Vulva erhielten die Patientinnen 12 Wochen lang eine Behandlung mit topischem Pimecrolimus 1% oder Clobetasolpropionat 0,05%. In beiden Gruppen zeigte sich eine ähnliche Verbesserung des Juckreizes und der Schmerzen.²³⁰ In der Reduktion des entzündlichen Prozesses war Clobetasolpropionat 0,05% überlegen ($p = 0,015$).

Die Linderung von LS-Symptomen durch Pimecrolimus wird auch in mehreren Fallserien bestätigt.^{216,232,233} Eine vollständige Remission wurde bei 35% der Patientinnen (9/26) nach 2 Monaten und bei 42% (11/26) nach 6 Monaten erreicht.²¹⁶ Bei einer anderen Studie wurde bei 20 Patientinnen (80%) nach zweimal täglicher Anwendung von Pimecrolimus über 2 Monate eine vollständige (19 von 20) oder partielle (1 von 20) klinische Remission erzielt. Fünf Patientinnen zeigten kein klinisches Ansprechen. Posttherapeutische Biopsien von 23 Frauen zeigten eine verringerte p53-Färbung, die Quantität und Färbungsintensität von Bcl-2-positiven basalen Keratinozyten war erhöht. Ob der beobachtete Rückgang von p53 und die Zunahme der Bcl-2-Expression Schutz vor maligner Progression bieten, bedarf einer langfristigen Nachverfolgung.^{232,234}

Der Female Sexual Distress Scale (FSDS) wurde bei Beginn und am Ende einer Studie erhoben, bei der Patientinnen in einem doppelblinden 12-wöchigen Studienkonzept Clobetasolpropionat 0,05% oder Pimecrolimus erhielten. Entsprechend einer dermatopathologischen Bewertung von Biopsien vor und nach der Behandlung zeigte sich bei 31 von 36 Frauen eine ausreichende Wirksamkeit der Behandlung. Der durchschnittliche Ausgangswert des FSDS-Scores für die Clobetasol-Gruppe betrug 29 und nach der Behandlung 15 ($p=0,001$). In der Pimecrolimus-Gruppe betrug der durchschnittliche Ausgangswert des FSDS-Scores 27 und nach der Behandlung 21 ($P=0,001$).²³¹

In einer multizentrischen Phase-II-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Tacrolimus-Salbe 0,1% zur Behandlung von LS untersucht.²²⁰ 84 Patient*innen (49 Frauen, 32 Männer und 3 Mädchen) zwischen 5 und 85 Jahren mit langjährigem, aktiven LS (79 mit anogenitalem und 5 mit extragenitalem LS) wurden zweimal täglich für 16 Wochen behandelt. 14 Patient*innen brachen die Studie vorzeitig ab. Eine Remission des aktiven LS wurde bei 43% (ITT 36%) der Patient*innen nach 24 Wochen Behandlung erreicht. Eine Teilremission wurde bei 34% (ITT 29%) der Patient*innen festgestellt. Die größten Effekte traten zwischen der 10. und 24. Woche der Therapie auf.

Virgili et al. berichteten über 11 Frauen mit LS der Vulva, die nach 3 Monaten Behandlung mit Tacrolimus-Salbe 0,1% eine vollständige Remission in 36% und eine Teilremission in weiteren 55% erreichten.²²³

Sotiriou et al. behandelten 10 postmenopausale Frauen mit histologisch gesicherten und therapieresistenten LS der Vulva mit Tacrolimus-Salbe 0,1% zweimal täglich für 8 Wochen. Die Analyse

subjektiver Scores zeigte eine positive Wirkung des Wirkstoffes auf Juckreiz, Brennen und Schmerzen. Eine Reduktion der Symptome trat bei allen Patientinnen in den ersten 2 Wochen der Behandlung auf. Die Werte der symptomorientierten visuellen Analogskala sanken von 2,55 zu Beginn auf 0,95 in der 8. Woche, jedoch wurde nur ein geringer Einfluss auf Hyperkeratose, Atrophie, Sklerose und Depigmentierung gezeigt. 9 von 10 Patientinnen erreichten eine geringfügige Verbesserung der klinischen Zeichen. Die Behandlungsdauer in dieser Studie betrug allerdings nur 8 Wochen, was die geringe klinische Reaktion erklären könnte.²²⁴

Männer mit genitalem LS

Kyriakou et al. kamen durch eine retrospektive Analyse zu dem Schluss, dass Clobetasolpropionat 0,05% Creme bei der Behandlung von genitalem LS bei Männern wirksam ist. Bei der anschließenden Erhaltungstherapie mit Methylprednisolon aceponat 0,1 % Creme oder Tacrolimus 0,1 % Salbe zeigten sich keine Unterschiede bezogen auf die Rückfallraten zwischen den beiden Präparaten.²³⁵

Kinder mit genitalem LS

Es gibt nur wenige Fallserien, die über die Behandlung eines LS mit topischem Tacrolimus bei Kindern berichten.

Drei vorpubertäre Mädchen und 3 Erwachsene (2 Männer, 1 Frau) wurden mit 0,1%iger Tacrolimus-Salbe einmal täglich behandelt. Bei allen Patient*innen kam es zu einer vollständigen Rückbildung des LS mit lang anhaltender Remission.²³⁶ Matsumoto et al. berichteten über ein 5 Jahre altes Mädchen mit LS der Vulva, das nicht auf milde topische Glukokortikoide ansprach. Nach einer Therapie mit Tacrolimus-Salbe 0,03 % einmal täglich kam es nach 14 Wochen zu einer vollständigen Remission.²³⁷

14 präpubertäre Mädchen (4 bis 11 Jahre) mit anogenitalem LS wurden 16 Wochen lang zweimal täglich mit 0,03%iger Tacrolimus-Salbe behandelt, anschließend hielten 9 der 14 Mädchen für weitere 6 Monate (insgesamt 10 Monate) an einer Erhaltungstherapie mit zweimal wöchentlicher Anwendung fest. Bei allen Mädchen trat eine klinische Besserung ein. Eine vollständige Remission der Symptome und der klinischen Zeichen wurde bei 5 (36 %), 9 (64 %) und 11 (79 %) Mädchen nach 8 Wochen, 16 Wochen bzw. 10 Monaten erreicht. Während des Nachbeobachtungszeitraums von einem Jahr traten bei 4 Mädchen (4/5, 80 %), die 16 Wochen lang mit Tacrolimus-Salbe behandelt wurden, die Symptome erneut auf, während nur bei 2 von 9 Mädchen (22 %), die eine Erhaltungstherapie erhalten hatten, die Krankheit erneut auftrat.²³⁸

Bei 20 Jungen mit histologisch bestätigtem LS des Penis wurde nach einer chirurgischen Intervention 3 Wochen lang zweimal täglich eine 0,1%ige Tacrolimus-Salbe auf die Glans penis und den Meatus aufgetragen. Zudem wurden weitere 18 Jungen, bei denen eine histologische Analyse einen möglichen frühen LS gezeigt hatte, nach der chirurgischen Intervention ohne weitere Behandlung klinisch weiterverfolgt. Die klinische Nachbeobachtung wurde bis zu 13 Monate lang durchgeführt. Alle 20 Jungen mit bestätigtem LS schlossen die Studie ohne relevante Nebenwirkungen ab. Zwei Rückfälle traten auf und wurden mit einem zusätzlichen 3-wöchigen Zyklus Tacrolimus 0,1%-Salbe behandelt. Keiner der 18 frühen LS-Fälle entwickelte sich zu einem persistierendem LS. Die Autor*innen der Studie mutmaßten dementsprechend, dass die Anwendung von Tacrolimus 0,1 %-Salbe unmittelbar nach der Operation bei voll ausgeprägtem LS eine verträgliche und höchstwahrscheinlich sichere adjuvante Behandlungsoption darstellt. Die mediane Krankheitskontrolle betrug bei allen behandelten Personen >1 Jahr.²³⁹

Extragenitaler LS

Die alleinige Anwendung von topischem Tacrolimus bei extragenitalem LS erwies sich als erfolglos^{225,226} oder topischen Glukokortikoiden unterlegen.²²¹ Die Behandlung von extragenitalem LS mit Tacrolimus in Kombination mit UV-Licht wurde bei wenigen Patient*innen erfolgreich eingesetzt.^{226,235,240}

Dosierung: Akut und Erhaltung

Es gibt keinen Konsens über das Behandlungsschema von genitalem LS mit topischen Calcineurininhibitoren. Der übliche Ansatz besteht darin, topische Calcineurininhibitoren zunächst zweimal täglich, möglicherweise gefolgt von einer einmal täglichen Anwendung, sobald sich die Läsionen zurückbilden, über insgesamt 3 bis 6 Monate kontinuierlich anzuwenden.^{215,217}

In einer retrospektiven Analyse von Anderson K et al. wurde berichtet, dass topische Calcineurininhibitoren bei Mädchen nach einer anfänglichen Behandlung mit topischem Clobetasolpropionat 0,05% oder Mometasonfuroat 0,1% ein- oder zweimal täglich über mehrere Wochen als Erhaltungstherapie eingesetzt werden können. Generell kann off label eine Deeskalation von topischen Glukokortikoiden auf topisches Tacrolimus bei Patient*innen mit LS empfohlen werden. Die topischen Glukokortikoide können währenddessen auf eine einmal tägliche Anwendung einmal pro Woche reduziert werden und ansonsten kann einmal täglich topisches Tacrolimus 0,1 % oder bei Kindern zunächst 0,03 % eingesetzt werden. Bei anhaltender Besserung der Läsionen kann die Anwendung von Clobetasolpropionat 0,05% eingestellt und die Anwendung von Tacrolimus auf eine einmal tägliche Anwendung 1-2 mal pro Woche reduziert werden.²⁴¹

Sicherheit

Topische Calcineurininhibitoren verursachen keine Hautatrophie, Hypopigmentierung, Striae, Teleangiectasien, Rebound-Flares oder eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Die große Molekülgröße der topischen Calcineurininhibitoren minimiert ihre Absorption durch die Haut in den Blutkreislauf. Daher ist ihre Langzeitanwendung mit einer minimalen systemischen Absorption verbunden, wobei es in pharmakokinetischen Studien mit Erwachsenen und Kindern mit atopischem Ekzem keine Hinweise auf eine systemische Akkumulation gab.²²⁷ Die Blutkonzentrationen von Pimecrolimus wurden bei 10 Patientinnen überprüft und waren in allen Fällen nicht nachweisbar.²¹⁶

Infektionen wie Herpes genitalis und vulvovaginale Candidiasis traten bei jeweils 2 % von 84 Patient*innen auf, die mit topischem Tacrolimus behandelt wurden. Während einer 18-monatigen Nachbeobachtungszeit wurde keine Malignität beobachtet.²²⁰ In einem Fallbericht wurde die immunsuppressive Wirkung von topischem Tacrolimus 0,1% bei einem 10-jährigen Mädchen mit LS in Zusammenhang mit einer bakteriellen Vaginose gebracht.²⁴²

Die theoretischen Sicherheitsbedenken (die in einer Tierstudie beobachtet wurden), dass topische Calcineurininhibitoren das Risiko von Lymphomen und anderen malignen Hauterkrankungen erhöhen könnten, werden in Fall-Kontroll-Studien, Meta-Analysen und Post-Marketing-Registern nicht bestätigt.^{228,229}

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass topische Calcineurininhibitoren zweimal täglich für mindestens 12 Wochen eine gewisse Wirkung auf die Symptome (Juckreiz, Brennen, Dyspareunie) bei LS haben, die klinischen Zeichen werden jedoch in der Regel besser durch topische Glukokortikoide der Klasse III oder IV behandelt.^{175,221} Sowohl topisches Tacrolimus^{215,220,222-225} als auch Pimecrolimus^{216,222,223,225} werden bei LS empfohlen, wenn bei weiblichen Patientinnen eine

glukokortikoid-resistente Erkrankung vorliegt oder eine Unverträglichkeit gegenüber topischen Glukokortikoiden besteht.¹⁹⁵

Bei Jungen und Männern kann jedoch eine chirurgische Therapie als zweite Wahl sinnvoller sein.

Der langfristige Einsatz von topischen Calcineurininhibitoren und dessen Wirkung ist bei LS noch nicht ausreichend untersucht.

7.2.4 Topische Retinoide

Bei <u>Frauen</u> mit genitalem LS kann eine Therapie mit topischen Retinoiden (off label) erwogen werden .	↔	100% Konsens (10/10) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Mädchen</u> mit genitalem LS kann eine Therapie mit topischen Retinoiden (off label) erwogen werden .	↔	
Bei <u>Männern</u> mit genitalem LS kann eine Therapie mit topischen Retinoiden (off label) erwogen werden .	↔	
Bei <u>Jungen</u> mit genitalem LS kann eine Therapie mit topischen Retinoiden (off label) erwogen werden .	↔	
Bei Patient*innen mit <u>extragenitalem LS</u> kann eine Therapie mit topischen Retinoiden (off label) erwogen werden .	↔	
Direkte Evidenz verfügbar für: ● Frauen: ○ 3 non-comparative/non-prospective studies (n=50) Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht		

Einführung

Retinoide induzieren sowohl in der Dermis als auch in der Epidermis Veränderungen. Viele ihrer Effekte werden durch ihre Interaktion mit nukleären Retinoidsäurerezeptoren (RARs) und Retinoid-X-Rezeptoren (RXRs) vermittelt.²⁴³ Ein Ungleichgewicht in der Expression nukleärer RARs (RAR-α und RAR-γ) wurde bei der Pathogenese des LS der Vulva postuliert.²⁴⁴

Wirksamkeit und Wirkmechanismus

Es gibt nur wenige Fallserien, die über topische Retinoide bei der Behandlung des LS berichten.

In einer offenen, unkontrollierten, klinischen Studie behandelten Virgili et al. 22 Patientinnen mit LS der Vulva ein Jahr lang einmal täglich an 5 Tagen pro Woche mit topischem 0,025%igem Tretinoin. Bei 76% der Patientinnen kam es zu einer Remission des Juckreizes, bei 19% verbesserte er sich. 75% hatten kein Brennen mehr und 78% hatten keine Schmerzen mehr beim Geschlechtsverkehr (11% hatten weniger Schmerzen). Eine vollständige Remission der Hyperkeratose trat bei 58% der Patientinnen auf, 21% hatten eine Teilremission. Die Sklerose bildete sich bei 5% vollständig und bei 35% teilweise zurück; die Erosionen heilten bei 50% vollständig und bei 25% teilweise ab. Der Effekt

war bei den Nachuntersuchungen nach 4-13 Monaten noch vorhanden. Eine Patientin berichtete über ein Rezidiv im Monat 13.²⁴⁵

Die topische Anwendung von 13-cis-Retinsäure (0,5 % cis-Retinsäure in Salbe) führte bei 11 von 20 Patientinnen mit LS der Vulva zu einer vollständigen Rückbildung der LS-Symptome (6 Patientinnen berichteten von einer Besserung, 3 von keiner Veränderung). Der Behandlungserfolg trat in der Regel nach 1 bis 2 Monaten täglicher Retinoid-Anwendung auf. Es folgte eine 2-4-monatige Erhaltungsbehandlung ein- oder zweimal wöchentlich. Eine Nachuntersuchung nach 4 bis 9 Monaten zeigte kein Rezidiv der Krankheit.²⁴⁶

0,025%iges topisches Tretinoin, das über einen Zeitraum von 24 Wochen jeden 2. Tag aufgetragen wurde, bewirkte bei 35,3% bzw. 17,6% der Patientinnen mit LS der Vulva (n=17) eine Verbesserung der subjektiven und objektiven Krankheitsveränderungen um mindestens 75%.²⁴⁷ Darüber hinaus erreichten 35,3% bzw. 58,8% der Patientinnen eine Verbesserung des „Global Subjective Score“ (GSS) um mindestens 75% bzw. 50% im Vergleich zum Ausgangswert. Auch der Juckreiz, Leukoderma (Blässe) und Hyperkeratose verbesserten sich.

Eine retrospektive, nicht randomisierte, vergleichende Kohortenstudie verglich die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 12-wöchigen Therapie mit Mometasonfuroat 0,1% Salbe plus Tretinoin 0,05% Creme mit Mometasonfuroat 0,1% Salbe plus einer Cold creme / Pflegesalbe bei aktivem LS der Vulva. Eine Verbesserung der subjektiven und objektiven Krankheitsveränderungen um mindestens 75% wurde bei 50% bzw. 61,1% der Patientinnen in der ersten Gruppe erreicht, gegenüber 100% bzw. 63,1% in der zweiten Gruppe. Die Autor*innen schlossen daraus, dass die Kombination von Mometasonfuroat mit einem topischen Retinoid die Wirksamkeit von Mometasonfuroat nicht verstärkt.²⁴⁸

Sicherheit:

Nebenwirkungen, hauptsächlich leichte Erytheme und Brennen, werden bei etwa 35% der Patient*innen berichtet.²⁴⁷ Selten brachen Patient*innen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Besondere Aspekte:

Topische Retinoide sind in der Schwangerschaft und bei geplanter Schwangerschaft kontraindiziert. Wenn topische Retinoide im gebärfähigen Alter angewandt werden, müssen sie bei eingetretener Schwangerschaft abgesetzt werden, eine Ultraschalluntersuchung, die gezielt auf Fehlbildungen untersucht, sollte angeboten werden.

Zusammenfassung

Es wird vermutet, dass die Anwendung von topischen Retinoiden bei der Behandlung von LS der Vulva positive Effekte erzielen kann. Retinoide können als ergänzende Therapie in Erwägung gezogen werden, wenn topische Glukokortikoide die Hyperkeratose nicht ausreichend reduzieren. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass Retinoide nicht als Ersatz für topische Glukokortikoide und Calcineurin-Inhibitoren betrachtet werden können.

7.2.5 Topische Hormone

Bei <u>Frauen</u> soll topisches <u>Testosteron</u> oder <u>Dihydrotestosteron</u> zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓↓	100% Konsens (11/11) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Frauen</u> soll topisches <u>Progesteron</u> zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓↓	
Bei <u>Frauen</u> soll topisches <u>Östrogen</u> zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.*	↓↓↓	
Bei <u>Mädchen</u> sollen topische Hormon-Präparate zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓↓	
Bei <u>Männern</u> sollen topische Hormon-Präparate zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓↓	
Bei <u>Jungen</u> sollen topische Hormon-Präparate zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓↓	
Bei Patient*innen sollen topische Hormon-Präparate zur Behandlung eines <u>extragenitalen LS</u> nicht eingesetzt werden.	↓↓↓	
* Bei Frauen, die unter einem zusätzlichen Urogenitalsyndrom leiden, kann eine topische vaginale Östrogen-Behandlung jedoch hilfreich sein.		
Direkte Evidenz verfügbar für: - Frauen: - Cochrane review (5 RCTs with testosterone, dihydrotestosterone, progesterone) 1 further RCT (testosterone) - Improvement of symptoms: GRADE ⊕○○○ very low 4 non-comparative/non-prospective (testosterone n=80); progesterone (n=60); Clobetasolpropionate + estradiol (n=17) Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht		

Hormonelle Rezeptoren der Vulva

Die vermutete höhere Inzidenz von LS bei Frauen in der Peri- und Postmenopause lässt auf eine pathogene Rolle der Sexualhormone bei LS schließen. In einer frühen Studie von Friedrich aus dem Jahr 1984 zeigte sich eine Verringerung des freien Serumtestosterons und Androstendions bei Patientinnen mit unbehandeltem LS der Vulva. Eine abnorme 5-Alpha-Reduktase-Aktivität bei diesen Patientinnen wurde vermutet.²⁴⁹ Infolgedessen wurde topisches Testosteron 2% bei Patientinnen mit LS eingesetzt, das bei einer Untergruppe von Patientinnen zu einer Remission des LS führte. Allerdings traten häufig inakzeptable androgene Nebenwirkungen wie Klitorisvergrößerung, Hirsutismus, Akne vulgaris und Amenorrhoe auf.²⁴⁹⁻²⁵¹ In gesunden weiblichen Genitalien ist der Übergang von der Vagina zur Vulva durch eine Zunahme der Androgenrezeptoren und einer Abnahme der Östrogen- und Progesteronrezeptoren gekennzeichnet.²⁵² Es ist aktuell unklar, ob eine veränderte Expression von

Hormonrezeptoren bei LS vorliegt. Eine Reduktion der Androgenrezeptoren wird jedoch vermutet.^{253,254}

Es wurde vermutet, dass eine Störung des androgenabhängigen Wachstums der Vulvahaut durch orale Kontrazeptiva (OCP) und insbesondere durch OCP mit antiandrogenen Eigenschaften ein frühes Auftreten von LS bei prädispositionierten jungen Frauen auslösen könnte.²⁵⁵ Allerdings sind auch reine Progesteron-Verhütungsmethoden mit dem Auftreten von LS der Vulva assoziiert.¹⁶ Darüber hinaus wurde in Hautbiopsien eine regulierende Rolle von Sexualhormonen in Bezug auf Immunologie und Reparatur nachgewiesen.²⁵⁶

Obwohl die vorliegenden Daten für den Einfluss einer hormonellen Pathogenese bei LS sprechen, die für die Behandlung der Krankheit von Bedeutung sein könnte, konnte in randomisierten kontrollierten Studien kein signifikanter Nutzen von topischem Testosteron, Dihydrotestosteron, Östrogenen und Progesteron bei der Behandlung von LS nachgewiesen werden (siehe unten).

Topische Östrogene

Topische Östrogene werden häufig zur Behandlung der postmenopausalen vulvovaginalen Atrophie bei Frauen eingesetzt.²⁵⁷⁻²⁵⁹ Symptome des postmenopausalen Östrogenmangels, so wie Trockenheit und Risse in der Haut und Schleimhaut und dadurch bedingte Dyspareunie, können durch topische Östrogene effektiv behandelt werden.

Bei ausgeprägter Atrophie ist es jedoch wichtig, auch an das Vorliegen eines LS zu denken, da die postmenopausale Atrophie nur zu einer geringfügigen Schrumpfung der Vulva führt.

LS bedingte Veränderungen der Vulva können gemeinsam mit altersbedingter vulvovaginaler Atrophie auftreten. Eine vaginale Behandlung mit topischen Östrogenen kann für sexuell aktive postmenopausale Frauen mit LS von Vorteil sein, um Wundsein und Fissurbildung nach dem Geschlechtsverkehr zu vermeiden. Die Vulva selbst hat jedoch nur wenige Östrogenrezeptoren. In manchen Situationen können diese hochreguliert werden.²⁶⁰ Zur Behandlung des LS sollen topische Östrogene aber nicht verwendet werden. Daten aus vergleichenden Studien liegen nicht vor.

Topisches Testosteron und Dihydrotestosteron

Topisches Testosteron 2% wurde früher bei Patientinnen mit LS eingesetzt und führte in einer Untergruppe von Patientinnen zu einer Remission des LS. Androgene Nebenwirkungen waren jedoch häufig.^{10,276,27}

Es wurden fünf RCTs veröffentlicht, in denen Testosteron mit anderen Behandlungen verglichen wurde.^{250,261-264}

In zwei kleinen placebokontrollierten Studien wurde nach dreimonatiger Behandlung mit 2% Testosteron keine signifikante Besserung von subjektiven Symptomen und objektiven klinischen Zeichen festgestellt.^{250,261}

In einer sehr kleinen Cross-Over-Studie (n=5), die Dihydrotestosteron mit Placebo verglich, wurde keine signifikante Wirksamkeit in Bezug auf die Verbesserung der subjektiven Symptome und die objektive Verbesserung des Erscheinungsbildes beobachtet.²⁶²

In einer weiteren kleinen Studie wurde festgestellt, dass Testosteron signifikant weniger wirksam war als Clobetasolpropionat 0,05%, ohne Unterschied bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen.^{250,265}

In einer sehr kleinen Cross-Over-Studie zeigte sich keine signifikante Besserung des Juckreizes, der Dyspareunie sowie der der klinischen Zeichen durch lokales Testosteron.²⁶³

Eine weitere kleine Studie verglich Testosteron mit Placebo in der Erhaltungstherapie, nachdem die Patientinnen zuvor mit Clobetasolpropionate 0,05% behandelt worden waren. Während der Erhaltungstherapie kam es zu einem Anstieg der LS Symptome in der Gruppe, die mit Testosteron behandelt wurde ($p < 0,05\%$). In der Placebogruppe kam es zu keinen Veränderungen der Symptome oder des Erscheinungsbildes.²⁶⁴ Bezüglich der unerwünschten Nebenwirkungen gab es keine signifikanten Unterschiede.

In der Behandlung des LS soll kein topisches Testosteron oder Dihydrotestosteron eingesetzt werden.

Topisches Progesteron

In zwei kleinen randomisierten Studien, die eine Therapie mit topischem Progesteron mit topischem Clobetasolpropionat 0,05% bei Patientinnen mit LS verglichen zeigte sich die lokale Progesteron-Creme bei der Verbesserung der subjektiven Symptome gleichwertig²⁶⁶ bzw. unterlegen²⁵⁰ und bei der Veränderung der objektiven klinischen Zeichen unterlegen.²⁵⁰

In einer weiteren kleinen Studie (n=30), bei der eine topische Behandlung mit 2,5%iger Progesteron-Creme mit einer topischen Therapie mit Vaseline verglichen wurde, zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der klinischen Wirksamkeit.²⁶⁷

Insgesamt hat sich topisches Progesteron als nicht wirksam erwiesen und ist topischem Clobetasolpropionat 0,05% bei der Behandlung von LS nicht überlegen. Wir raten von der Verwendung von topischem Progesteron für die Behandlung von LS ab.

7.3 Platelet rich plasma (PRP)

Bei <u>Frauen</u> mit genitalem LS kann eine Therapie mit Platelet rich plasma erwogen werden .	↔	>75% Konsens (12/13) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Mädchen</u> soll eine Therapie des genitalen LS mit Platelet rich plasma nicht erfolgen .	↓↓	
Bei <u>Männern</u> mit genitalem LS kann eine Therapie mit Platelet rich plasma erwogen werden .	↔	
Bei <u>Jungen</u> soll eine Therapie des genitalen LS mit Platelet rich plasma nicht erfolgen .	↓↓	
Bei <u>Patient*innen mit extragenitalem LS</u> soll eine Therapie mit Platelet rich plasma nicht erfolgen .	↓↓	
Direkte Evidenz verfügbar für: • Frauen: ○ 1 non-comparative/non-prospective study (n=28)		

- 1 non-comparative/non-prospective study (adipose-derived mesenchymal cells + platelet-rich plasma) (n=15)
 - Weibliche Patientinnenn (Alter nicht spezifiziert):
 - 1 non-comparative/non-prospective study (n=15)
 - 1 non-comparative/non-prospective study (adhesiolysis followed by PRP) (n=38)
 - Männer und Jungen:
 - 1 non-comparative/non-prospective study (n=45)
 - Frauen und Männer:
 - 1 RCT (AD-SVF+PRP vs. AD-SVF) (n=40)
 - Improvement of symptoms: GRADE ⊕○○○ very low
 - QoL: GRADE ⊕⊕○○ low
 - 1 non-comparative/non-prospective study (n=94)
- Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht

Allgemeine Einführung in das Thema:

Platelet-rich plasma (PRP), auch thrombozytenreiches Plasma genannt, ist ein Blutprodukt, das aus Eigenblut gewonnen wird. Im Vergleich zu Vollblut enthält PRP zentrifugationsbedingt eine zwei- bis achtfach erhöhte Thrombozytenkonzentration²⁶⁸, die insbesondere in Form der enthaltenden α-Granula diverse Wachstumsfaktoren freisetzen können.²⁶⁹ Es gibt verschiedene Systeme für die Herstellung von PRP (kommerziell vermarktete Systeme oder speziell für experimentelle Studien entwickelte Systeme), was zu heterogenen Präparaten und gleichsam Kohorten führt.²⁷⁰ Dies beeinträchtigt die Vergleichbarkeit von PRP-Studien.

Das Konzept der PRP-Therapie wurde in den 1970er Jahren in der Hämatologie zur Behandlung von Patient*innen mit Thrombozytopenie entwickelt. In den 1980er und 1990er Jahren begann man, PRP bei chirurgischen Eingriffen in der Kiefer- und Gesichtschirurgie, der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie und der regenerativen Medizin zu verwenden. Seitdem befindet sich die PRP-Therapie auf dem Vormarsch und wird in der Plastischen und Ästhetischen Chirurgie (Wundheilung, Haut-, Fett- und Knochenregeneration), in der Zahnheilkunde (Endodontie und Parodontologie), in der Orthopädie (Knochen- und Knorpelregeneration), in der Herzchirurgie (Wundheilung), bei Sportverletzungen, in der Gynäkologie (Geweberegeneration des äußeren Genitals), in der Urologie und auch in der ästhetischen Medizin eingesetzt.^{271,272} Thrombozyten sind Blutzellfragmente von Megakaryocyten und enthalten insbesondere zwei Arten von Speichergranula: α-Granula und δ-Granula.^{273,274} Alpha Granula sind für die PRP-Therapie aufgrund der hohen Anzahl an Wachstumsfaktoren besonders relevant. Hierzu zählen VEGF, ECGF, IGF-1, PDGF, TGF-beta, EGF, PDAF, HGF, FGF, GDNF, PF4 und IL-8.²⁷⁵ δ-Granula speichern insbesondere ADP, ATP, Kalziumionen, Serotonin, Glutamat und Histamin, welche den Effekt der Wachstumsfaktoren unterstützen können.^{274,276,277} Die Wachstumsfaktoren sind für diverse Prozesse der Heilung und Regeneration wichtig, indem sie Entzündung, Angiogenese, Stammzellmigration und Zellproliferation beeinflussen.^{269,278,279}

Wirkungsmechanismen und Wirksamkeit:

LS der Vulva

In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie erhielten 19 Frauen mit LS der Vulva 2 Behandlungen mit PRP (jeweils 5 ml (subdermal / intradermal) im Abstand von 6 Wochen) während 10 weitere Patientinnen Placebo-Behandlungen erhielten. Nach Beendigung der Therapie gab es keinen signifikanten Unterschied in der histopathologischen Bewertung der entzündlichen Infiltration oder im Clinical Scoring System (CSS) zwischen der PRP- und Placebogruppe.²⁸⁰

Nach demselben Behandlungsschema wurden 15 Patientinnen in einer unkontrollierten Pilotstudie behandelt. 7 von 12 (58 %) der Patientinnen, die die Studie abgeschlossen hatten, wiesen bei den

Biopsien nach der Behandlung einen Rückgang der Entzündung auf, während bei 5 von 12 (42 %) keine Veränderung oder eine Zunahme der Entzündung zu verzeichnen war. Das Investigator's Global Assessment (IGA) zeigte eine signifikante Verbesserung nach der Behandlung (vor der Behandlung: $2,67 \pm 0,49$ gegenüber $1,83 \pm 0,83$ nach der Behandlung; $p=0,0054$). Die Veränderungen bei den subjektiven VAS-Werten für Juckreiz und Brennen waren statistisch nicht signifikant.²⁸¹

In einer kleinen unkontrollierten Kohortenstudie wurden 28 Frauen, die nicht auf topische Glukokortikoide ansprachen, im Abstand von 4 bis 6 Wochen mit drei PRP-Zyklen behandelt und erneut nach 12 Monaten. Nach der letzten Behandlung war bei 8 (29%) keine Läsion mehr sichtbar, bei 17 (61%) war die Läsion kleiner als zu Beginn der Therapie und bei 3 (11%) gab es keine Veränderung. 15 Patientinnen (54%) hatten nach der Behandlung keine Symptome mehr.²⁸²

In einer weiteren unkontrollierten Studie wurden 50 Patientinnen, die trotz vorheriger Behandlung mit topischen Glukokortikoiden weiterhin unter LS-Symptomen litten, mit drei PRP-Behandlungen im Abstand von 4 bis 6 Wochen therapiert. Eine zusätzliche Anwendung von topischen Glukokortikoiden war dabei erlaubt. Sechs Monate nach der letzten Behandlung berichteten alle Patientinnen von einem sehr zufriedenstellenden oder zufriedenstellenden Behandlungserfolg.²⁸³

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 72 Patientinnen konnte eine Verbesserung der Lebensqualität nach PRP-Injektion in Kombination mit Fettzellverpflanzung (lipofilling) gezeigt werden.²⁸⁴

LS des Penis

45 Patienten, bei denen nach mindestens 6 Monaten topischer Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse IV keine Besserung eintrat oder die eine alternative Behandlung wünschten, erhielten mindestens zwei (Median 4; Range 2 - 10) PRP-Behandlungen (jeweils 1-3 ml). Die Autor*innen beschrieben eine signifikante Verbesserung nach der PRP-Behandlung ($p < 0,001$), sowohl beim IGA auf einer sechsstufigen Likert-Skala als auch beim DLQI (Veränderung des IGA $2,04 \pm 0,71$; Veränderung des DLQI $7,73 \pm 4,92$).²⁸⁵

Männliche und weibliche Patient*innen

In einer Fallserie von Tedesco et al. wurden 13 männliche und 18 weibliche Patient*innen mit genitalem LS dreimal im Abstand von je 15 Tagen mit 2-4 ml PRP behandelt.²⁸⁶ Nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wurde bei 19 Patient*innen (62 %) eine Verbesserung der Symptome, bei 11 Patient*innen (35 %) ein stabiler Befund und bei einem Patienten (3 %) eine Verschlechterung der Erkrankung beobachtet.²⁸⁶ In einer späteren Studie verglichen Tedesco et al. die Wirksamkeit von PRP bei 43 männlichen und 51 weiblichen Patient*innen mit genitalem LS.¹⁴ Auch in dieser Studie erhielten die Patient*innen dreimal im Abstand von je 15 Tagen 2-4 ml PRP. Es ist unklar, ob die in der ersten Studie beschriebenen Patient*innen auch in diese Studie einbezogen wurden. 52,1% der Patient*innen waren nach der PRP-Therapie symptomfrei, allerdings berichteten 14,9% der Patient*innen, dass sie bereits vor der PRP-Behandlung asymptomatisch waren. Die Zahl der Patient*innen, die nach der Behandlung immer noch unter Juckreiz, Schmerzen und Brennen litten, war bei beiden Geschlechtern gegenüber dem Studienstart deutlich geringer (Frauen: von 80% auf 22%, von 33% auf 8% bzw. von 37% auf 16%; Männer: von 37% auf 9%, von 19% auf 5% bzw. von 23% auf 3%). Eine statistisch signifikante Verringerung der Dyspareunie wurde nur bei Männern beobachtet (Männer: von 34% auf 12%; Frauen: von 37% auf 31%).²⁸⁷

Es gibt einige kleine Studien, in denen die Wirksamkeit von chirurgischen Eingriffen mit zusätzlicher PRP-Behandlung untersucht wurde. In einer randomisiert kontrollierten Studie wurden 40 Patient*innen mit genitalem LS (16 Frauen; 24 Männer) entweder mit Adipose tissue-derived stromal vascular fraction (ADSVF) oder mit ADSVF und zusätzlicher PRP-Therapie behandelt. Die Kombinationstherapie war nicht mit besseren und bei fortgeschrittener Erkrankung sogar schlechteren Outcomes verbunden.²⁸⁸ In anderen unkontrollierten Kohortenstudien wurden die Patient*innen mit aus Fettgewebe gewonnenen mesenchymalen Zellen und PRP oder mit Adhäsiolyse gefolgt von PRP behandelt.^{289,290}

Dosierung von PRP:

Es gibt keine definierten Standards für die Dosierung von PRP. Die Dosierung ist generell indikationsabhängig und empirisch. In den meisten Studien zur Behandlung von Hauterkrankungen werden 2-5 ml PRP subdermal und/oder intradermal injiziert.^{280,281,287,288} Des Weiteren werden in der Regel 2-3 Behandlungen im Abstand von 2-6 Wochen durchgeführt.^{280-282,287,288} Es gab jedoch auch Patient*innen, die bis zu 10 PRP-Behandlungen erhielten.²⁸⁵

Die empfohlene optimale Konzentration zur Behandlung von Hauterkrankungen mittels PRP wird mit 1.000.000 - 1.500.000 Thrombozyten/ μ l angegeben.^{291,292} Dies soll die Proliferation von Endothelzellen und die Angiogenese bestmöglich stimulieren, was sich wiederum positiv auf Hautkrankheiten auswirken soll.²⁹³ Die Sekretion von Wachstumsfaktoren aus Alpha-Granula beginnt etwa 10 min nach der Injektion von PRP, sodass nach 60 min bereits bis zu 95% freigesetzt sind. Für etwa 7 Tage setzen die Thrombozyten weiterhin zusätzliche Wachstumsfaktoren frei. Zellen an der Injektionsstelle exprimieren daraufhin Wachstumsfaktorenrezeptoren, deren Aktivierung induziert unter anderem Zellproliferation, Matrixsynthese, Regulation von Entzündungen, Angiogenese, Osteoidproduktion, Kollagensynthese und das Remodeling von neuem Gewebe.^{294,295}

In einigen Studien wurde das PRP vor der Injektion mit CaCl_2 oder Thrombin aktiviert, um die Thrombozytendegranulation zu stimulieren.^{282,296} In anderen Studien fand keine vorherige Ex-vivo-Aktivierung statt.

Die Haut der Injektionsstelle kann vor der PRP-Behandlung mit betäubenden Cremes oder Lokalanästhetika-Injektionen behandelt werden.^{282,283,285,287}

Sicherheit/Komplikationen/Risiken:

Die PRP-Therapie hat ein gutes Sicherheitsprofil²⁸¹ mit wenigen absoluten Kontraindikationen. Zu letzteren zählen eine kritische Thrombozytopenie, eine Thrombozytenfunktionsstörung, eine hämodynamische Instabilität, eine Sepsis und lokale Infektion im Bereich der Injektionsstelle. Relative Kontraindikationen umfassen die Verwendung von nichtsteroidalen, entzündungshemmenden Medikamenten (NSAR) innerhalb von 48 Stunden vor der Behandlung, die Verwendung von Glukokortikoid-Injektionen innerhalb von 2 Wochen vor der Behandlung, kürzliche Erkrankungen oder Fieber mit Schwächung des Immunsystems, bösartige Tumore, Anämie (mit einem Hämoglobinspiegel von weniger als 10 g pro Deziliter), leichte Thrombozytopenie und Tabakkonsum. Es ist wichtig, diese Faktoren zu berücksichtigen, um die Sicherheit und Wirksamkeit der PRP-Therapie zu gewährleisten.^{272,297}

Unklar ist weiterhin der Langzeiteffekt der PRP Behandlung. In den oben aufgeführten Studien war der längste Follow-up 12 Monate. Es ist auch nicht beschrieben, ob während und nach der PRP Behandlung die Therapie mit lokalen Glukokortikoiden weitergeführt werden muss.

7.4 UV Therapie

Bei <u>Frauen</u> mit genitalem LS kann eine UV Therapie erwogen werden .	↔	100% Konsens (14/14) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Mädchen</u> soll eine UV Therapie zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓	100% Konsens (12/12) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Männern</u> mit genitalem LS kann eine UV Therapie erwogen werden .	↔	
Bei <u>Jungen</u> soll eine UV Therapie zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓	
Bei Patient*innen mit <u>extragenitalem LS</u> soll eine UV Therapie eingesetzt werden.	↑↑	
Direkte Evidenz verfügbar für: - Frauen: 1 RCT (UVA-1) - Improvement of symptoms: GRADE ⊕⊕○○ low- ⊕○○○ very low - QoL: GRADE ⊕⊕○○ low - Physician global assessment: GRADE ⊕○○○ very low - Extragenitaler LS: 2 non-comparative/non-prospective studies (UVA-1) (n=20) - Gemischt (genitale und extragenitale Beteiligung): 1 non-comparative/non-prospective study (UVA-1) (n=14) Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht		

Wirksamkeit und Wirkmechanismus:

Die Phototherapie, insbesondere mit ultraviolett (UV) A-Licht, ist eine wirksame und gut etablierte Behandlungsoption für sklerosierende Hauterkrankungen wie Morphea, Hautbeteiligung bei systemischer Sklerose oder sklerodermiforme Graft-versus-host Erkrankung. Für verschiedene sklerosierende Erkrankungen der Haut wurden zahlreiche Studien (einschließlich prospektiver kontrollierter Studien) durchgeführt.²⁹⁸⁻³⁰² Im Gegensatz dazu gibt es nur wenige Daten über die Wirksamkeit der UV-Therapie bei genitalem LS. Die meisten Daten basieren auf kleinen Fallserien oder Einzelfallberichten.

Genitaler LS

In einer offenen Pilotstudie mit 12 Patient*innen mit anogenitalen entzündlichen Erkrankungen (einschließlich genitalem LS, genitalem Lichen planus und vulvalem Ekzem) führte eine Creme-Psoralen plus UVA Therapie (PUVA) zu einer signifikanten klinischen Verbesserung (Verringerung der Größe der Läsionen, Reduzierung des Erythems und/oder Reduzierung des Juckreizes). Die meisten Patient*innen hatte 10-20 Behandlungen erhalten.³⁰³

Im Jahr 2006 wurde die erste Fallserie von 7 Patientinnen mit LS der Vulva veröffentlicht, die mit UVA1-Phototherapie behandelt worden waren. Bei allen Patientinnen lag ein schwerer, glukokortikoid-

refraktärer LS vor. Bei fünf Patientinnen verbesserte sich der Zustand unter der Therapie. Drei Patientinnen erreichten eine mäßige Verbesserung und zwei hatten eine minimale Verbesserung. Von diesen fünf Patientinnen erlitt eine innerhalb von 3 Monaten und eine andere nach einem Jahr ein Rezidiv. Beide erhielten eine weitere UVA1-Therapie, die bei einer Patientin zu einer minimalen und bei der Anderen zu einer mäßigen Besserung führte. Bei den übrigen drei Patientinnen hatte sich der Schweregrad der Erkrankung so weit verbessert, dass eine intermittierende Anwendung von topischen Glukokortikoiden zu einer akzeptablen Kontrolle des LS führte.³⁰⁴

In der bisher einzigen randomisierten kontrollierten Studie, in der die Wirksamkeit der UVA1-Phototherapie (mit einem für diese Studie speziell angefertigten UVA1-Gerät) mit topischem Clobetasolpropionat 0,05% bei 30 Frauen mit genitalem LS verglichen wurde, führte die UVA1 Therapie zu einer signifikanten klinischen Verbesserung, war aber den topischen Glukokortikoiden in Bezug auf Durchführbarkeit, Linderung des Juckreizes und Verbesserung der Lebensqualität unterlegen. Die in dieser Studie überwiegend berichteten kurzfristigen unerwünschten Wirkungen der UVA1-Phototherapie waren mild und umfassten Erythem, Pruritus, Xerosis cutis und Hyperpigmentierung/Bräunung.³⁰⁵

Dosierung:

UVA1-Phototherapie sollte mit niedriger (20 J/cm²) oder mittlerer Dosis (50 J/cm²) für insgesamt maximal 40 Anwendungen pro Zyklus erfolgen.

Sicherheit:

Im Allgemeinen ist UVA1 gut verträglich, zu den Nebenwirkungen können ein frühes Erythem direkt nach der Bestrahlung, eine Bräunung der bestrahlten Haut sowie Juckreiz oder Brennen kurz nach der Behandlung gehören.

Überwachung:

Wenn möglich, sollte eine klinische Untersuchung während der UVA1-Behandlung wöchentlich oder alle 14 Tage durchgeführt werden.

Besondere Überlegungen:

Die UVA1-Phototherapie kann mit topischen Glukokortikoiden oder topischem Calcipotriol (2 Stunden vor oder nach der Bestrahlung) kombiniert werden.

UVA1 ist bei der Reduzierung von Symptomen und klinischen Zeichen des genitalen LS weniger wirksam als topische Glukokortikoide der Klasse IV. UVA1 könnte als alternative Therapie bei Patient*innen in Betracht gezogen werden, die sich auf vorangegangene Therapie refraktär gezeigt haben.

UV Therapie bei extragenitalem LS

Es gibt ebenfalls nur wenige Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von UV-Licht bei extragenitalem LS.³⁰⁶⁻³⁰⁸ Die Wirksamkeit der UVA1-Phototherapie bei extragenitalem LS wurde erstmals 2001 von Kreuter et al. berichtet.³⁰⁷ Die Autor*innen berichteten über eine Verbesserung der LS bedingten Läsionen bei zwei Patientinnen nach 40 Sitzungen UVA1-Bestrahlung (vier Sitzungen pro Woche über zehn Wochen, insgesamt 40 Behandlungen, 20 J/cm² niedrig dosiertes UVA1 pro Sitzung, 800 J/cm² kumulative Dosis). Ein Jahr später konnten Kreuter et al. die Wirksamkeit von UVA1 bei extragenitalem

LS bei zehn Patient*innen präsentieren, die alle mit dem etablierten Standard-Bestrahlungsprotokoll behandelt wurden.^{308,309}

Was die Bade-PUVA-Therapie bei extragenitalem LS betrifft, so zeigte ein Fallbericht mit einer verwendeten kumulativen Dosis von 31,7 J/cm² und Einzeldosen zwischen 0,3-2,3 J/cm², ein vielversprechendes Ergebnis.³¹⁰

Die Schmalband (NB)-UVB-Phototherapie allein oder in Kombination mit Salzwasser (Balneophototherapie) ist eine etablierte Therapie bei Psoriasis. Ähnlich wie bei UVA1 gibt es nur wenige Fallberichte über NB-UVB bei extragenitalem LS.^{306,311} Eine große randomisierte kontrollierte Studie bei Patient*innen mit Morphea hat jedoch gezeigt, dass die NB-UVB einen positiven Einfluss auf sklerotische Hautveränderungen hatte, aber der UVA1 Therapie signifikant unterlegen war.³¹² Aufgrund dieser Ergebnisse könnte die NB-UVB Therapie als alternative Behandlung für extragenitalen LS in Zentren in Betracht gezogen werden, in denen UVA1 nicht verfügbar ist. Der Einsatz von NB-UVB beim vulvären LS wurde unseres Wissens nach bisher nur in Einzelfallberichten als wirksam beschrieben.³¹³

Vorsicht ist geboten bei Patient*innen mit zusätzlichen Kollagenosen, wie z. B. Lupus erythematosus, die eine Kontraindikation für eine UV-Behandlung darstellen können.³¹⁴

7.5 Photodynamische Therapie

Bei <u>Frauen</u> mit genitalem LS kann eine photodynamische Therapie erwogen werden .	↔	100% Konsens (13/13) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Mädchen</u> soll eine photodynamische Therapie zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓	
Bei <u>Männern</u> mit genitalem LS kann eine photodynamische Therapie erwogen werden .	↔	
Bei <u>Jungen</u> soll eine photodynamische Therapie zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓	
Bei Patient*innen mit <u>extragenitalem LS</u> kann eine photodynamische Therapie erwogen werden .	↔	
Direkte Evidenz verfügbar für: - Frauen: 1 RCT (ALA-PDT) - Improvement of symptoms: GRADE ⊕⊕○○ low 11 non-comparative/non-prospective studies (ALA-PDT) (n=423) Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht		

Wirksamkeit und Wirkmechanismus

Im Gegensatz zur UV-Therapie liegen für die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie (PDT) bei LS der Vulva recht solide Daten vor. Eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit zur PDT bei genitalem LS umfasste 11 prospektive Studien, 5 Fallserien und 4 Fallberichte.³¹⁵ Eine der prospektiven Studien war eine kontrollierte Kohortenstudie.³¹⁶ Die Zahl der Patientinnen in allen Studien zur PDT bei LS der Vulva lag zwischen 1 und 102. In der Mehrzahl der Studien (n=17) wurde 5-Aminolävulinat (5-ALA) als Photosensibilisator verwendet und in 19 Berichten wurde rotes Licht (in einem Bericht grünes Licht) als Lichtquelle eingesetzt. In 16 Studien wurde über eine Milderung des Juckreizes berichtet. Neben den subjektiven Symptomen berichteten Li et al. über eine signifikante Verringerung der objektiven klinischen Befunde, einschließlich Leukoplakie, Erythem, Hyperkeratose, livid-erythematöse Läsionen und Exkoriationen.³¹⁷ Andere Studien fanden jedoch keine objektive Verbesserung nach der PDT.^{318,319} Im Rahmen einer 2023 veröffentlichten Meta-Analyse zur PDT beim LS wurde zudem die Wirksamkeit beim LS in 4 randomisierten kontrollierten Studien (alle in China durchgeführt) mit insgesamt 184 eingeschlossenen Patienten berichtet.³²⁰ Zudem wurde kürzlich die Kombination aus PDT und elektrokaustischer Abtragung bei 7 Frauen mit vulvarem LS beschrieben, wobei die jeweiligen PDT-Applikationen nach Abtragung der Leukoplakien mittels Elektrokaustik erfolgten.³²¹ PDT wurde dreimal im Abstand von 2 Wochen bei 7 Mädchen mit vulvarem LS (mittleres Alter: 8.9 Jahre) durchgeführt. Am Ende der Behandlung, nach 6 Wochen, hatten sich die Läsionsgröße und Depigmentierung sowie subjektive Beschwerden (Juckreiz und Schmerzen) signifikant verbessert.³²²

Dosierung:

In den meisten Studien wurde 20 % 5-ALA (meist 3 Stunden) vor Bestrahlung mit kohärentem (630 nm) oder nicht kohärentem (570-670 nm) Rotlicht aufgetragen. Die Bestrahlungsdosis kann zwischen 9 und 180 J/cm² schwanken, wobei in den meisten Studien ein Bereich von 100-150 J/cm² erreicht wurde. Die Lichtintensität kann zwischen 40 und höchstens 700 mW/cm² betragen. Möglicherweise sind 3 bis 5 PDT-Behandlungen erforderlich.

Sicherheit:

Die allgemeine Verträglichkeit der PDT bei LS der Vulva ist gut (in den meisten Studien wurde nur Juckreiz und leichte brennende Schmerzen beschrieben). Keine der Studien wurde aufgrund von Komplikationen abgebrochen. PDT-Behandlungen können/ müssen teils mehrmals wiederholt werden.

Besondere Überlegungen:

Die PDT ist eine wertvolle Therapieoption für LS der Vulva, wenn die Standardbehandlung mit topischen Glukokortikoiden der Klasse III oder IV nicht den gewünschten Erfolg erzielt. Es mehren sich die Studien zur Wirksamkeit der PDT beim LS, inklusive randomisierter kontrollierter Studien. Die PDT erscheint insbesondere wirksam zur Reduktion von subjektiven Symptomen wie Juckreiz oder Schmerzen.

7.6 Laser-Therapie

Bei <u>Frauen</u> mit genitalem LS kann eine Therapie mit <u>fraktionierten ablativen CO₂ Laser</u> erwogen werden .	↔	100% Konsens (13/13)
---	---	-------------------------

Bei <u>Frauen</u> mit genitalem LS kann zur Behandlung der Gewebeverhärtung eine Therapie mit <u>nicht ablativen Nd:YAG Laser erwogen werden</u> .	↕	evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Männern</u> mit genitalem LS kann eine Therapie mit <u>fraktionierten ablativen CO₂ Laser erwogen werden</u> .	↕	
Bei <u>Männern</u> mit genitalem LS kann zur Behandlung der Gewebeverhärtung eine Therapie mit <u>nicht ablativen Nd:YAG Laser erwogen werden</u> .	↕	
Bei Patient*innen mit <u>genitalem LS</u> kann eine <u>kombinierte Laser Therapie</u> (z.B. ablativ und nicht-ablativ Laser) erwogen werden .	↕	
Bei <u>Kindern</u> soll eine Lasertherapie zur Behandlung eines LS nicht eingesetzt werden.	↓↓	
Direkte Evidenz verfügbar für		
- Frauen: 2 RCTs (CO₂ laser) - Improvement of symptoms: GRADE ⊕⊕○○ low - ⊕○○○ very low - QoL: GRADE ⊕⊕⊕○ moderate - Sexual function: GRADE ⊕○○○ very low - Urinary function: GRADE ⊕⊕○○ low - Patient global assessment: GRADE ⊕⊕○○ low - ⊕○○○ very low - Physician global assessment: GRADE ⊕⊕○○ low - Minor adverse events: GRADE ⊕○○○ very low 1 RCT (Nd:YAG laser) - Improvement of symptoms: GRADE ⊕⊕○○ low - ⊕○○○ very low - Patient global assessment: GRADE ⊕⊕○○ low - Physician global assessment: GRADE ⊕○○○ very low 6 non-comparative/non-prospective studies (CO₂ laser) (n=159) 1 non-comparative/non-prospective study (Er:YAG laser) (n=28) - Weibliche Patientinnen (Alter nicht spezifiziert): 1 non-comparative/non-prospective study (CO₂ laser) (n=42) - Männer: 2 non-comparative/non-prospective studies (CO₂ laser) (n=72) - Erwachsene Patient*innen (Frauen und Männer): 1 non-comparative/non-prospective study (CO₂ laser) (n=10)		
Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht		

Allgemeine Einführung in die Laserbehandlung bei Lichen sclerosus

Die Lasertherapie gilt als innovative Behandlungsoption für den genitalem LS. Die Empfehlungen beruhen auf einigen wenigen Studien, an denen überwiegend Frauen teilnahmen.

Die Patient*innen sollten sich der kommerziellen Aspekte bewusst sein, die häufig mit Laser-Angeboten einhergehen. Vor der Durchführung einer Lasertherapie sollten die Patient*innen eine solche Behandlung sorgfältig mit, auf die Behandlung von LS spezialisierten Arzt*innen (Dermatolog*innen/ Gynäkolog*innen/Urolog*innen), besprechen.

Es sind verschiedene Laser im Einsatz:

Der **fraktionierte CO₂-Laser** hat eine Wellenlänge von 10.600 nm, die eine oberflächliche mikroablativ Wirkung im Weichteilgewebe ermöglicht. Der ablativ CO₂-Laser kann Hyperkeratosen reduzieren, unterdrückt aber vermutlich nicht den Entzündungsprozess und sollte daher in Kombination mit topischen Glukokortikoiden verwendet werden. Vor allem bei hyperkeratotischem LS könnte dieser Laser nützlich sein.

(Laufende Studien NCT05010421, NCT04951206, NCT05243563, NCT03665584).

Der **Nd:YAG-Laser** mit einer Wellenlänge von 1064 nm verfügt über eine ausreichende Eindringtiefe (5 mm), um eine Wärmereaktion in der Dermis hervorzurufen, ohne ablativ Veränderungen zu verursachen. Es wird angenommen, dass er die Inflammation reduziert und eine Veränderung im Kollagen hervorruft, wodurch möglicherweise die Sklerose erweicht und die Fissurenbildung verringert wird. Es ist nicht bekannt, ob während und nach einer Nd:YAG-Laserbehandlung eine topische entzündungshemmende Behandlung erforderlich ist.

Durch Variation der Pulseinstellungen kann der **Er:YAG-Laser** mit einer Wellenlänge von 2940 nm in einem ablativen oder nicht-ablativen Modus verwendet werden. Nicht-ablativ Einstellungen haben eine ausreichende Eindringtiefe, um eine Wärmereaktion in der Dermis zu induzieren, ablativ Einstellungen ermöglichen das Peeling der Hautoberfläche.

Die **Kombination von Er:YAG- und Nd:YAG-Lasern** ermöglicht eine oberflächliche Abtragung und eine Regeneration des tiefen Bindegewebes.

In einer systematischen Übersichtsarbeit zur Laserbehandlung bei genitalem LS werden 24 Studien, darunter 6 RCTs, diskutiert.³²³ Es wurden Diodenlaser, nicht-ablativ Nd:YAG-Laser und fraktionierte CO₂-Laser verwendet. Leider waren die Ergebnisse sehr heterogen und die methodische Qualität gering. Daher konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Autor*innen kamen zu dem Schluss, dass es nicht genügend hochwertige Belege gibt, um eine Laserbehandlung bei genitalem LS zu empfehlen, und dass Langzeitdaten über 6 Monate benötigt werden.

Kohlendioxid (CO₂)-Laser

Wirksamkeit

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, in der 19 Frauen mit fraktioniertem CO₂-Laser und 18 Frauen mit einem Placebolaser behandelt wurden, wurden keine signifikanten Vorteile bei den histopathologischen Veränderungen des LS der Vulva durch die CO₂-Lasertherapie gegenüber der Placebo Lasertherapie festgestellt (histopathologischer Score 95% CI - 1,14, 1,06, P=.76).³²⁴ Anzumerken ist, dass auch in der Placebo-Laser-Gruppe ein großer Behandlungseffekt mit statistisch signifikanter Verbesserung der Symptome beobachtet wurde.

Salgado et al.³²⁵ behandelten je 10 Patientinnen, mit entweder 3 Applikationen eines fraktionierten CO₂ Lasers (SmartXide2 system, Monalisa Touch, DEKA Laser, Florence, Italy. Setting at 25 watts/ Stack 1/ime 700 microseconds/Spacing 700 micromillimeters) in monatlichen Intervallen oder mit Clobetasolpropionat 0.05% Salbe, im 1. Monat täglich, im 2. Monat jeden 2. Tag und dann 2x/Woche. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen sowohl vor als auch 12 Monate nach der Behandlung festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass beide Behandlungen gleich wirksam waren. Die Laserbehandlung wurde von den Patientinnen gut vertragen, und viele zeigten sich zufriedener mit dieser Methode. Die Untersucher*innen führen diese Zufriedenheit auf die Tatsache zurück, dass keine

täglichen Salbenapplikationen erforderlich sind. Allerdings gibt die Studie keine Auskunft darüber, wie oft die Laserbehandlung wiederholt werden muss, um einen langfristigen Effekt zu gewährleisten.

Krause et al.³²⁶ bestrahlten dreimal innerhalb von 3 Wochen entweder mit 24 Watt (normale Dosis n=34) oder mit 0,5 Watt (niedrige Dosis n=29, eingestuft als Placebo) eines fraktionierten CO₂ Lasers, Expositionszeit 400 microsec, DOT spacing 1000. Lokale Glukokortikoide waren während der Behandlung nicht erlaubt. Der VAS Score in der 24 W Gruppe betrug vor Behandlung 4.26 (± 2.39 SD), in der 0,5 W Gruppe 5.14 (± 2.56 SD). Nach der ersten Behandlung sank der durchschnittliche VAS-Score für die 24 W Gruppe auf 3.44 (± 1.91 SD), in der 0,5 W Gruppe auf 3.65 (± 1.89 SD), beides signifikant. Nach 18 Wochen zeigte sich in beiden Gruppen eine Reduktion des VAS-Scores, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Patientinnen waren nach der Laserbehandlung nicht signifikant sexuell aktiver, und auch hinsichtlich der Lebensqualität (QoL) gab es keinen Unterschied. Als Nebenwirkung wurde lediglich ein leichtes Brennen beschrieben. Die Autoren berichteten von einer Verbesserung des VAS-Scores in beiden Gruppen, obwohl die 0,5-Watt-Applikation ursprünglich als Placebo betrachtet wurde. Dies wirft die Frage auf, ob der Lasereffekt insgesamt als Placeboeffekt zu werten ist. Zukünftige Studien sollten daher eine Vergleichsgruppe gemäß den Empfehlungen mit einer hochdosierten Glukokortikoid-Standardbehandlung einbeziehen.

Guo et al.³²⁷ behandelten in einer 3-armigen Studie entweder mit dem fraktionierten CO₂ Laser (40–50 mJ/ pixel, jedes Gebiet wurde 1x/Monat für 3 Monate 3-4 Mal behandelt) oder mit Rotlicht 635 nm nach 5% 5-Aminolävulinat Applikation für jeweils 10 min. einmal pro Woche für 10 Wochen oder mit Clobetasolpropionat 0,05% und topischer traditioneller chinesischer Medizin 1x tgl., dann jeden 2. Tag, dann 2x/ Woche für je 4 Wochen. Beurteilt wurde nach dem Cattaneo score (Juckreiz, Hautelastizität, Hautfarbe, Ausdehnung der Läsion). Drei Monate nach Behandlung konnte eine Verbesserung des LS in allen drei Gruppen festgestellt werden, die Hautelastizität war jedoch nur in der Laser-Gruppe verbessert; wie dies genau gemessen wurde, ist nicht beschrieben.

Auch in zwei nicht vergleichenden Studien wurde die Wirksamkeit der CO₂-Laserbehandlung bei Männern und Frauen mit LS untersucht.^{328,329} In einer retrospektiven Studie mit 62 Männern zeigte Windahl, dass nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren 80 % der Patienten weder Symptome noch klinische Zeichen des LS aufwiesen.³²⁸ Eine Kontrollgruppe oder eine histopathologische Auswertung lag jedoch nicht vor. Kartamaa et al. untersuchten retrospektiv die Wirksamkeit des CO₂-Lasers bei einer kleinen LS Kohorte (5 Männer und 5 Frauen). Die Hautläsionen verbesserten sich, traten aber bei einigen Patient*innen wieder auf.³²⁹

Die Ergebnisse sind widersprüchlich, und es müssen potenzielle Störfaktoren berücksichtigt werden:

- Es ist bekannt, dass sich die fraktionierte Laserbehandlung positiv auf das genitourinäre Syndrom der Menopause (GSM) auswirkt. Aufgrund der möglichen Überschneidung von Symptomen in einigen Studien kann es daher schwierig sein, eindeutig zu unterscheiden, ob der Behandlungseffekt eine Verbesserung der GSM- oder der LS-Symptome bewirkt
- In einigen Studien wurden während der Laserbehandlung weiterhin topische Glukokortikoide verabreicht
- die methodische Qualität war schlecht.^{328,329}

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine positive Wirkung des CO₂-Lasers auf die klinischen Symptome des LS bei Frauen mit GSM angenommen werden kann, eine direkte Wirkung auf die lichenoiden Entzündungsreaktion des LS ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt fraglich.

Sicherheit

Die CO₂-Laserbehandlung wurde meist gut vertragen.^{330,331} Vor der Behandlung ist immer eine Betäubung der Haut erforderlich.

Balchander et al. beschrieben bei 2 von 40 Frauen einen brennenden Schmerz, der länger als 7 Tage anhielt.³³² Burkett et al. beobachteten ebenfalls ein leichtes Brennen und eine Blasenbildung an der Laserstelle.³³³ Es wird über genitale Infektionen nach Laserbehandlung berichtet, jeweils mit vollständiger Rückbildung der Symptome nach erfolgter Therapie.

Laufende Studien:

NCT03665584: Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der fraktionierten CO₂-Laserbehandlung (Fx-CO₂) bei LS im Vergleich zu einer Placebobehandlung.

NCT05010421: In dieser prospektiven, randomisierten, offenen, vergleichenden Studie wird der Behandlungserfolg nach drei Zyklen nicht-ablativer Behandlung mit CO₂-Laser alle 14 Tage mit dem Behandlungserfolg nach topischer Anwendung von Clobetasol 0,05% über drei Monate (täglich im ersten Monat, jeden zweiten Tag im zweiten Monat und dreimal pro Woche im dritten Monat) drei Monate nach Behandlungsbeginn verglichen.

Neodym:Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd:YAG) und Erbium:Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Er:YAG)

Wirksamkeit

In einer randomisierten, nicht verblindeten Studie wurden 20 Frauen, die sowohl topische Glukokortikoide als auch drei nicht-ablative Nd:YAG-Laserbehandlungen erhielten, mit einer Kontrollgruppe von 20 Frauen verglichen, die ausschließlich topische Glukokortikoide erhielten. Die Untersuchung von Bizjak-Ogrinc et al. ergab bei dem Vergleich der Entzündung in Biopsien vor und nach der Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.³³⁴ Symptome wie Juckreiz, Brennen und Schmerzen, die anhand einer visuellen Analogskala bewertet wurden, gingen in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert zurück, waren aber in der Lasergruppe nach einem und drei Monaten statistisch signifikant verbessert. Die Wirkung war auch nach sechs Monaten noch signifikant, obwohl die Symptome wieder zunahmen.

Eine nicht kontrollierte Studie mit 28 Frauen, die mit dem Er:YAG-Laser behandelt wurden, zeigte eine statistisch signifikante Verringerung von Juckreiz und Schmerzen, aber keine Veränderung bei Dyspareunie und Hyperkeratose.³³⁵ Eine Kontrollgruppe oder eine histopathologische Auswertung war bei der Studie nicht verfügbar.

In einer randomisierten Studie von Zivanovic et al. wurden Nd:YAG/Er:YAG dual laser und topische Glukokortikoidtherapie mit Clobetasolpropionat 0,05% verglichen.³³⁶ Ziel dieser Studie war die Erprobung einer neuen, minimalinvasiven dualen Lasertechnik zur Behandlung von LS der Vulva. Die Wirksamkeit und Sicherheit des thermischen nicht-ablativen Nd:YAG-Lasers und des ablativen Er:YAG-Lasers (FotonaSmooth SP® Spectro-Lasergerät) wurde ermittelt und mit topischen Glukokortikoiden verglichen. Die Ergebnisse nach 6 Monaten zeigen, dass sowohl die Laser- als auch die Kortisonbehandlung zu einer Verbesserung des VAS, VSQ und LS scores führten; es konnte jedoch keine Verbesserung der „architektonischen“ Veränderungen beobachtet werden. Die Patientinnen fühlten sich nach der Laser Behandlung besser, diese Ergebnisse waren signifikant. Die Autor*innen betonen, dass die Langzeitergebnisse abzuwarten sind.

Sicherheit

Die Nd:YAG-Laserbehandlung bei genitalen LS wird gut vertragen. Eine Betäubung der Haut ist nicht unbedingt erforderlich. In der Studie von Bizjak-Ogrinc et al. berichteten einige Patientinnen über minimale Beschwerden, die als Wärmegefühl beschrieben wurden.³³⁴ In der Studie von Gomez Frieiro schwankte die von den Patientinnen berichtete Verträglichkeit der Behandlung zwischen sehr verträglich (57,14%), verträglich (35,71%), noch verträglich (7,14%) und inakzeptabel (0%).³³⁵

7.7 Kryotherapie

Bei <u>Frauen</u> sollte eine Kryotherapie zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓	100% Konsens (16/16) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Bei <u>Mädchen</u> soll eine Kryotherapie zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓	
Bei <u>Männern</u> soll eine Kryotherapie zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓	
Bei <u>Jungen</u> soll eine Kryotherapie zur Behandlung eines genitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓	
Bei Patient*innen mit <u>extragenitalem LS</u> soll eine Kryotherapie zur Behandlung des extragenitalen LS nicht eingesetzt werden.	↓↓	
Direkte Evidenz verfügbar für: • Frauen und Mädchen: ○ 1 non-comparative/non-prospective study (n=31) Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht		

Wirksamkeit und Wirkmechanismus:

Die Kryotherapie, auch Kryochirurgie, Kryoablation oder Kältetherapie genannt, ist ein minimalinvasives Verfahren bei dem Gewebe durch Kälte zerstört wird. In den meisten Fällen wird flüssiger Stickstoff (Temperatur -196°C) als Kryogen verwendet. Die Kryotherapie ist eine einfach durchzuführende, kostengünstige und hochwirksame Behandlungsoption für eine Vielzahl von Hauterkrankungen, darunter aktinische und seborrhoische Keratosen, Viruswarzen oder Keloide.³³⁷ Die Kryotherapie kann als Sprayverfahren, mittels Kryosonde oder als Nahkontakttechnik angewandt werden.³³⁸ Es gibt keine kontrollierten Studien über den Einsatz der Kryotherapie bei LS der Vulva. In einer retrospektiven Fallserie von 22 erwachsenen und 9 jugendlichen Patientinnen mit LS der Vulva kam es bei allen Patientinnen zu einer deutlichen klinischen Verbesserung der Hautläsionen und Besserung der Symptome, insbesondere des Juckreizes.³³⁹ In einer weiteren Studie wurden die Langzeit-Ergebnisse zur Kryotherapie plus intraläsionaler Kortison-Unterspritzung beim vulvären LS in 22 Fällen untersucht, wobei in 14 Fällen ein Rezidiv auftrat (Median nach 7,5 Monaten). Patientinnen mit Rezidiv hatten eine stärkere Epidermis-Verdickung sowie ein stärkeres Entzündungsinfiltrat.²¹²

Dosierung:

Aufgrund des derzeitigen Mangels an belastbaren Daten kann die Kryotherapie nicht als Behandlungsoption für den LS der Vulva empfohlen werden. In erfahrenen Händen kann die Kryotherapie (1 Zyklus für 4 bis 8 Sekunden auf einer Fläche von etwa 4 Quadratzentimetern, mit Ausnahme der Klitoris, vorzugsweise in offener Sprüh- oder Kryosonden-Technik nach Anwendung topischer Anästhetika) allein oder in Kombination mit anderen Therapien jedoch als „Ultima ratio“-Behandlungsoption bei Patientinnen mit unerträglichem Juckreiz in Betracht gezogen werden, wenn alle anderen, leitliniengerechten Behandlungen versagt haben.

Sicherheit:

Die Patientinnen müssen sorgfältig über alle Nebenwirkungen der Kryotherapie aufgeklärt werden, zu denen auch Blasenbildung auf der Haut und Schmerzen gehören.

7.8 Systemische Therapie

Wenn bei <u>Frauen</u> mit genitalem LS eine systemische Therapie erforderlich ist, sollte diese, unter Berücksichtigung der Teratogenität, mit <u>Acitretin</u> (off-label) erfolgen.	↑	100% Konsens (14/14) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Wenn bei <u>Männern</u> mit genitalem LS eine systemische Therapie erforderlich ist, sollte diese mit <u>Acitretin</u> (off-label) erfolgen.	↑	>75% Konsens (13/14) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Wenn bei <u>erwachsenen Patient*innen</u> mit <u>genitalem und/oder extragenitalem LS</u> eine systemische Therapie erforderlich ist, sollte diese, unter Berücksichtigung der Teratogenität, mit Methotrexat (off-label) erfolgen.	↑	100% Konsens (15/15) evidenz- und konsensbasiert, siehe Evidenzbericht
Direkte Evidenz verfügbar für: - Frauen: 1 RCT (acitretin) - Improvement of symptoms: GRADE ⊕⊕⊕○ moderate - Patient global assessment: GRADE ⊕⊕⊕○ moderate - Minor adverse events: GRADE ⊕⊕⊕⊕ high - Männer: 1 RCT (acitretin) - Improvement of symptoms: GRADE ⊕⊕⊕○ moderate - QoL: GRADE ⊕⊕⊕○ moderate - Physician global assessment: GRADE ⊕⊕⊕⊕ high - Frauen und Männer: 1 RCT (paraminobenzote) - Improvement of symptoms: GRADE ⊕○○○ very low - Extragenitaler LS: 1 non-comparative/non-prospective study (MTX) (n=24) Für spezifische Ergebnisse siehe Evidenzbericht		

Einführung

Eine systemische Behandlung eines LS wurde bereits mit verschiedenen Wirkstoffen versucht. Dazu gehören Glukokortikoide, orale Retinoide, Ciclosporin, Methotrexat, Hydroxycarbamid (ein antineoplastisches Medikament, das bei myeloproliferativen Erkrankungen eingesetzt wird), Cycloferon (ein Interferon induzierender Wirkstoff mit niedrigem Molekulargewicht), Fumarate (die zur Behandlung von Plaque-Psoriasis eingesetzt werden), Hydroxychloroquin (ein Malariamittel, das zur Verringerung von Entzündungen bei der Behandlung von z. B. rheumatoider Arthritis und Lupus erythematosus eingesetzt wird), Antibiotika (Penicillin, Cephalosporin, Dirithromycin, Doxycyclin usw.), Sulfasalazin (ein Sulfa-Präparat und Derivat von Mesalazin, das zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen und rheumatoider Arthritis eingesetzt wird), Vitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D (die biologisch aktive, hormonelle Form des Vitamins, welche wichtig ist für den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel und entscheidend für den Aufbau und die Erhaltung gesunder Knochen ist), Vitamin A und E (Vitamin A spielt eine Rolle bei der Regulierung der Epithelproliferation und -differenzierung, Vitamin E hat eine antioxidative Wirkung), Kaliumparaaminobenzoat (PABA ist ein Zwischenprodukt bei der bakteriellen Synthese von Folat (Vitamin B11) und ähnelt strukturell den Sulfonamid-Medikamenten; das Kaliumsalz wird als Medikament gegen fibrotische Hauterkrankungen eingesetzt).¹⁹⁵ Biologika wurden vor kurzem in Einzelfällen erprobt, größere Studien müssen deren Wirkung noch zeigen.

Die Evidenzlage ist insgesamt sehr gering und die Medikamente wurden meist nicht bei allen Formen von LS eingesetzt.

Systemische Retinoide

Wirksamkeit und Wirkmechanismus

Es gibt mehrere Fallserien sowie zwei randomisierte kontrollierte Studien, die über die Behandlung von LS mit oralen Retinoiden berichten. In einer unkontrollierten Studie beobachteten Mørk et al. bei 6 von 8 Patientinnen mit behandlungsresistentem LS der Vulva unter oraler Gabe von Etreinat (1 mg/kg/Tag) nach 14-18 Wochen eine Verbesserung der klinischen Symptome (Outcome-Erhebung durch Patientinnen und Ärzte).³⁴⁰ Romppanen et al. behandelten 19 Frauen mit LS der Vulva 3 Monate lang mit oralem Etreinat (Anfangsdosis 0,54 mg/kg/Tag, Erhaltungsdosis 0,26 mg/kg/Tag). In der Gruppe mit schwerer Vulvadystrophie wurde in fast allen Fällen eine Verringerung des Schweregrads erreicht.³⁴¹ Darüber hinaus wurden zwei kleine doppelblinde placebokontrollierte Studien zur Behandlung von genitalem LS mit Acitretin veröffentlicht.^{342,343} In einer multizentrischen, doppelblinden Studie behandelten Bousema et al. Patientinnen (78 wurden in die Studie aufgenommen, 46 wurden in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen) mit LS der Vulva mit 20 bis 30 mg Acitretin oder Placebo über insgesamt 16 Wochen. Die Symptome und klinischen Zeichen verbesserten sich sowohl in der Behandlungsgruppe als auch in der Placebogruppe. In der Acitretin-Gruppe zeigte sich jedoch eine geringere Intensität aller Symptome sowie geringere klinische Zeichen. Statistisch signifikante Unterschiede traten bei Pruritus, Atrophie und Hyperkeratose auf.³⁴² In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie von Ioannides et al. wurden 52 männliche Patienten mit schwerem, langjährigem LS im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten 20 Wochen lang Acitretin (35 mg) oder Placebo. Der mittlere klinische Gesamtscore der Acitretin-Gruppe war signifikant niedriger als der der Kontrollgruppe, was auch mit einer signifikanten Verbesserung des mittleren DLQI einherging.³⁴³ Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autor*innen, dass Acitretin bei langjährigem LS bei Männern wirksam sei.³⁴²

Sicherheit

Retinoide werden in der Regel gut vertragen, jedoch tritt häufig eine Haut- und Schleimhauttrockenheit als Nebenwirkung auf. Cholesterin-, Triglycerid- und Transaminasen können während der Therapie ansteigen und sollten vor und während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Systemische Retinoide sind hochgradig teratogen, daher müssen alle Frauen im gebärfähigen Alter eine sichere Empfängnisverhütung anwenden (während der Therapie und, je nach Präparat, bis zu drei Jahre nach Beendigung der Therapie).

Besondere Aspekte

Retinoide können in Betracht gezogen werden, wenn die Standardtherapie für LS versagt hat. Weitere Aspekte, die bei Acitretin-Therapie beachtet werden sollen, können der S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-001>) entnommen werden.

Methotrexat

Wirksamkeit und Wirkmechanismus

Methotrexat (MTX), ein strukturelles Analogon der Folsäure, wirkt durch Hemmung des Folsäurestoffwechsels. Es wird bei der Behandlung von Neoplasien und entzündlichen Erkrankungen eingesetzt. In einer retrospektiven Fallserie wurden 28 Patient*innen mit LS (24/28 mit extragenitaler Beteiligung) beschrieben, die mit MTX 2,5 bis 17,5 mg wöchentlich behandelt wurden. In 21/28 Fällen kam es zu einer anfänglichen Verbesserung des LS und in 15 Fällen zu einer anhaltenden Verbesserung. Die meisten Patient*innen wurden in Kombination mit topischen Glukokortikoiden oder Tacrolimus behandelt.³⁴⁴ In einer anderen Studie wurden 7 Patient*innen mit generalisiertem LS (5 Patient*innen mit genitaler und extragenitaler Beteiligung; 2 ohne genitaler Beteiligung) mit hochdosiertem intravenösem Methylprednisolon behandelt, das als Einzeldosis von 1000 mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen monatlich verabreicht wurde, plus MTX 15 mg/Woche (oral) für mindestens 6 Monate (maximal 10 Monate). Alle Patient*innen waren zuvor erfolglos mit topischen Glukokortikoiden und UV-Phototherapie behandelt worden. Der extragenitale LS verbesserte sich bei Patient*innen in der Regel nach dreimonatiger Behandlung; eine 100%ige Heilung wurde nicht erreicht. Über die Wirkung auf genitale Läsionen wurde nicht berichtet. Die beobachteten unerwünschten Wirkungen (Übelkeit bei 3 Patient*innen, Kopfschmerzen bei 3 Patient*innen und ein 2-facher Anstieg der Leberenzymwerte bei einem Patient) waren mäßig und verschwanden nach Abschluss der Behandlung.³⁴⁵ Eine Patientin mit generalisiertem LS, der die extragenitale Haut und den Anogenitalbereich betraf, wurde 8 Monate lang erfolgreich mit MTX 10 mg/Woche behandelt; eine Besserung wurde nach 3 Wochen und ein ausgezeichnetes Ansprechen nach 5 Monaten festgestellt.³⁴⁶

Dosierung

MTX in einer Dosierung von 10 bis 15 mg/Woche (subkutan oder oral) über einen Zeitraum von 6 Monaten, möglicherweise in Kombination mit systemischen Glukokortikoiden, kann behandlungsresistente, generalisierte Formen des LS verbessern.

Sicherheit

Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Stimmungsschwankungen³⁴⁷ und erhöhte Leberenzyme. Panzytopenien treten hauptsächlich bei Überdosierung auf. Über eine MTX induzierte Alveolitis wurde selten berichtet. Vor Beginn einer MTX-Therapie müssen chronische Infektionen (wie Hepatitis B/C, HIV, Tuberkulose) ausgeschlossen werden. Impfungen sollten entsprechend den örtlichen Empfehlungen verabreicht werden. Lebendimpfungen sind kontraindiziert. Ein Differentialblutbild sowie ein Nieren- und Leberprofil sind

vor und regelmäßig während der Therapie erforderlich. Nationale Leitlinien sollten zu Rate gezogen werden.

Besondere Aspekte

Die Einnahme von 5 mg Folsäure pro Woche an einem "Nicht-MTX-Tag", zum Beispiel 24 Stunden nach der Verabreichung von MTX, kann hämatologische Nebenwirkungen verringern. Frauen und Männer müssen während der Therapie und für 6 Monate nach der Therapie eine sichere Empfängnisverhütung anwenden. Weitere Aspekte, die bei MTX-Therapie beachtet werden sollen, können der S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-001>) entnommen werden.

Kaliumparaaminobenzoat (PABA)

PABA ist ein Zwischenprodukt bei der bakteriellen Synthese von Folat (Vitamin B11) und ähnelt strukturell den Sulfonamiden. Das Kaliumsalz wird als Medikament u.a. zur Behandlung der Induratio penis plastica eingesetzt.

Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit oralem Para-Aminobenzoat (Potaba) wurde mit 25 Patient*innen mit genitalem und extragenitalem LS durchgeführt. Von den 21 Patient*innen, welche die zweimonatige Studie abschlossen, zeigten sechs eine gewisse Verbesserung unter Potaba gegenüber sieben unter Placebo - ein unbedeutender Unterschied. Unerwünschte Wirkungen waren schlechter Geschmack, Erbrechen und Exantheme.³⁴⁸

Kaliumparaaminobenzoat kann dementsprechend nicht zur Behandlung eines LS empfohlen werden.

Doxycyclin

Die Hinweise auf *Borrelia burgdorferi* als Triggerfaktor von LS häufen sich, bleiben aber widersprüchlich. Es gibt nur wenige Berichte über eine antibiotische Behandlung bei LS. Einige Behandlungserfolge unter Doxycyclin, Penicilline und Cephalosporine wurden jedoch beschrieben.^{72,128,129} Weitere Studien werden benötigt.

Es gibt kaum Studien über die Wirkung von Doxycyclin bei LS, doch wenn die Standardbehandlung mit topischen Glukokortikoiden versagt, könnte eine Therapie Doxycyclin versucht werden.

Weitere Wirkstoffe

Es gibt erste Überlegungen und erste Fallberichte zur LS Behandlung mit Biologika. Eine Patientin mit extragenitalem LS und Juckreiz sowie Lichenifikation profitierte von Dupilumab³⁴⁹ und ein Patient mit ankylosierender Spondylitis und extragenitalem LS von Secukinumab.³⁵⁰ In zwei Fallberichten wurden zwei Patienten mit LS des Penis beschrieben, die mit intraläsionalem Adalimumab 40 mg/ml entweder zweimal wöchentlich über drei Monate (dann alle sechs Wochen über acht Monate) oder einmal alle zwei Wochen über acht Wochen behandelt wurden.^{351,352} Bei beiden Patienten wurde eine deutliche Verbesserung erzielt, wobei bei einem Patienten nach vier zweiwöchentlichen Injektionen eine vollständige Remission der Miktionsbeschwerden und später, nach der Umstellung auf die subkutane Verabreichung, eine vollständige Remission erreicht wurde. Der andere Patient erreichte nach 4 Wochen eine fast vollständige Remission, die 8 Monate lang anhielt, bis eine 10-wöchige Behandlungspause zu einem Rückfall führte. Der Patient wurde daraufhin mit zweiwöchentlichen Injektionen weiterbehandelt, wobei keine vollständige Remission mehr erreicht werden konnte. Es wurden keine Nebenwirkungen berichtet.³⁵³

7.9 Chirurgische Interventionen

Bei <u>Frauen</u> mit genitalem LS, die trotz leitliniengerechter Behandlung mit topischen Glukokortikoiden eine persistierende Stenose des Introitus vaginae haben, welche mechanische Probleme bei der Miktio n oder beim Geschlechtsverkehr verursacht, sollte eine <u>Adhäsiolyse / Synechiolyse / Perineoplastik oder anatomische Vulvaplastik</u> durchgeführt werden.	↑	100% Konsens (18/18) Konsensbasiert*
Bei <u>Mädchen</u> sollten chirurgische Interventionen zur Behandlung eines genitalen LS nicht durchgeführt werden, können im Einzelfall jedoch zur Verbesserung funktioneller Störungen indiziert sein.	↓	100% Konsens (18/18) Konsensbasiert*
Bei <u>Männern und Jungen</u> mit LS bedingter Phimose, die nicht auf eine leitliniengerechte Behandlung, zum Beispiel mit topischen Glukokortikoiden, angesprochen hat, soll eine <u>Zirkumzision</u> , vorzugsweise mit Entfernung der gesamten Vorhaut, erfolgen.	↑↑	>75% Konsens (16/17) Konsensbasiert*
Bei <u>Männern und Jungen</u> mit LS bedingter isolierter Verkürzung des Frenulums, die nicht auf eine leitliniengerechte Behandlung, zum Beispiel mit topischen Glukokortikoiden, angesprochen hat, sollte eine <u>Frenuloplastik</u> mit lokaler Triamcinoloninjektion oder Nachbehandlung in Form lokaler Glukokortikoide erfolgen.	↑	100% Konsens (17/17) Konsensbasiert*
Bei <u>Männern und männlichen Jugendlichen</u> mit LS bedingten Harnröhrenstrikturen, die mechanische Probleme bei der Miktio n oder beim Geschlechtsverkehr verursachen, soll eine <u>Urethroplastik</u> mit Mundschleimhauttransplantat durchgeführt werden.	↑↑	100% Konsens (17/17) Konsensbasiert*
Bei <u>Männern und Jungen</u> mit LS-bedingter Meatusstenose, die nicht auf eine leitliniengerechte Behandlung mit topischen Glukokortikoiden angesprochen hat, sollte eine <u>Meatusplastik</u> erfolgen.	↑	100% Konsens (16/16) Konsensbasiert*
Bei <u>Männern und Jungen</u> mit LS-bedingter Urethra- oder Meatusstenose sollte eine Bougierung außer zu palliativen Zwecken nicht erfolgen.	↓	100% Konsens (16/16) Konsensbasiert*
*Aufgrund der geringen Evidenzlage entschied sich das Leitliniengremium hier rein Konsens-basierte Empfehlung trotz systematischer Evidenzau fbereitung (siehe Evidenzbericht) auszusprechen.		

Vor einer chirurgischen Intervention sollen Frauen - über die notwendige topische Behandlung (in der Regel mit Glukokortikoid-Salben (meist Clobetasolpropionat 0,05%) präoperativ und postoperativ informiert werden und dieser zustimmen. - wenn möglich eine interdisziplinäre Beratung, einschließlich durch spezialisierte Beckenbodenphysiotherapeut*innen und Sexualtherapeut*innen, erhalten Bei chirurgischen Interventionen bei Männern Soll die entfernte Vorhaut histopathologisch untersucht werden, um den LS zu verifizieren und präkanzeröse Läsionen auszuschließen Soll prä- und postoperativ eine Behandlung mit topischen Glukokortikoid-Salben (meist Clobetasolpropionat 0,05%) erfolgen (zum Beispiel 4 Wochen vor und 4-12 Wochen nach dem Eingriff) Sollte die Vorhaut bei einer Zirkumzision vollständig entfernt werden	↑↑ ↑	100% Konsens (16/16) konsensbasiert
---	----------------------------	--

Chirurgische Interventionen bei Frauen

LS der Vulva kann in jedem Alter zu einer Vernarbung/Atrophie der genitalen Haut und Schleimhaut führen, einschließlich einer Verklebung der Labia minora, einer Phimose der Klitorisvorhaut und einer Verengung des Introitus.^{29,159,162,354} Dies kann einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen haben, einschließlich Probleme bei der Sexualität und der Miktion. Chirurgische Eingriffe bei Frauen mit LS sind indiziert, um die Miktion- und Sexualfunktion sowie die Lebensqualität zu verbessern und um präkanzeröse Läsionen oder Vulvakarzinome zu behandeln und/oder vorzubeugen.

Die Behandlung von LS-assoziiertem Vulvakarzinomen wird in dieser Leitlinie nicht behandelt. Siehe hierfür die sich aktuell in Erarbeitung befindliche S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Vulvakarzinom und seiner Vorstufen“ welche die S2k-Leitlinie „Vulvakarzinom und seine Vorstufen, Diagnostik und Therapie“ (https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-059l_S2k_Vulvakarzinom_und_Vorstufen_Diagnostik_Therapie_2016-10-abgelaufen.pdf) ersetzen wird.

Brauer et al. untersuchten die Motive von Frauen mit LS, die sich einer Operation unterzogen.³⁵⁵ Die Hauptmotive waren der Wunsch, eine "normale" Frau zu sein, der Wunsch, den männlichen Partner sexuell zu befriedigen, und der Wunsch, die Erfahrung von Intimität und sexueller Zufriedenheit wiederzuerlangen.

Eine interdisziplinäre Beratung durch spezialisierte Beckenbodenphysiotherapeut*innen und Sexualtherapeut*innen vor chirurgischen Interventionen ist von entscheidender Bedeutung. Ein chirurgischer Eingriff erfordert eine adäquate perioperative Behandlung, einschließlich einer lokalen Pflege und der prä- und postoperativen Anwendung von topischen Glukokortikoiden bis zum Abschluss der Wundheilung. Vor der Operation müssen die Motivation für eine Vulvachirurgie und die Erwartungen an das Operationsergebnis geklärt und adäquat besprochen werden. Eine chirurgische Behandlung sollte symptomatischen Patientinnen vorbehalten sein, die zum Beispiel unter wiederkehrenden Fissuren beim Geschlechtsverkehr (vulvales Granuloma fissuratum), Phimose mit

möglicherweise verminderter Sensibilität der Klitoris und Verengung des Introitus oder der Harnröhrenöffnung leiden.

Die Perineoplastik (modifiziertes Fenton-Verfahren), bei der die hintere Fourchette entfernt und durch einen spannungsfreien vaginalen Vorschubappen ersetzt wird, hat sich als sicheres Verfahren mit geringer Komplikationsrate und hoher Zufriedenheitsrate erwiesen.³⁵⁶⁻³⁶⁰ Es liegen hierzu keine randomisierten Studien vor. Die Perineoplastik ermöglicht einigen Patientinnen die Wiederaufnahme oder Wiedererlangung eines schmerzfreien vaginalen Geschlechtsverkehrs. In einer retrospektiven Langzeitstudie mit 2,3 Jahren Nachbeobachtungszeit und 41 Patientinnen (von 70 angeschriebenen Patientinnen beantworteten 41 einen Fragebogen), die sich einer Perineoplastik und Adhäsiolyse unterzogen, verbesserte sich die Gesamtzufriedenheit durch den Eingriff ca. 2/3 gaben schmerzfreien Geschlechtsverkehr an.³⁶¹ Neuere Studien berichten, dass die Operation das Sexualleben der Patientinnen verbessern kann, oft leiden Patientinnen aber auch noch nach dem Eingriff unter Schmerzen beim Geschlechtsverkehr.^{359,361-364} In den meisten Studien wurden die Patientinnen perioperativ mit topischen Glukokortikoiden behandelt.

In ausgewählten Fällen ist zur Verbesserung der sexuellen Funktion bei Patientinnen mit anatomischen Veränderungen i.R. des LS eine anatomische Vulvoplastik (O'Dey Verfahren)³⁶⁵ mittels aOAP-Lappenplastik (anterior Obturator Artery Perforator flap) zur autologen Vulvarekonstruktion nach skinning vulvectomy beschrieben. O'Dey et al. 2024³⁶⁵ beschreiben eine erhöhte Fähigkeit zur Penetration und eine Reduktion von Schmerzen beim Geschlechtsverkehr ein Jahr postoperativ

Phimose der Frau:

Bei einer vollständigen oder partiellen Phimose der Frau kann es zu einer verminderten Orgasmusfähigkeit, zu einer Abszessbildung durch Smegma-Retention sowie zu einer weiteren Verengung des Introitus kommen. Die Adhäsiolyse stellt hier ein einfaches chirurgisches Verfahren dar, bei der das Präputium analog zur einfachen Defibulation sagittal eröffnet wird und die Klitoris wieder frei gelegt wird. Zur Adhäsiolyse und Formung einer Präputialöffnung können auch komplexere chirurgische Verfahren wie die Präputialplastik zur Anwendung kommen.³⁶⁵ Die Komplikationsrate ist sehr gering, die Zufriedenheit sehr groß und negative Auswirkungen sind nicht bekannt.^{361,366}

Andere chirurgische Behandlungen umfassen die doppelte gegenläufige Z-Plastik mit VY-Vorverlagerung des Perineums (Plymouth-Verfahren), die Lysis der Labialfusion und die Freilegung der Klitorisglans bei Phimose (Adhäsiolyse) und die anteriore Vestibuloplastik mit vaginalen Epitheltransplantaten.^{358,359,361,362}

Eine Vulvektomie oder vollständige Exzision von betroffenem Vulvagewebe mit dem Ziel den LS durch alleiniges Entfernen der betroffenen Areale zu behandeln ist wenig erfolgversprechend, insbesondere da sich im Anschluss auch am Transpositions gewebe der LS wieder ausbreiten kann.³⁶⁷

Chirurgische Interventionen bei männlichen Patienten

Wenn die topische antiinflammatorische Behandlung mit Glucocorticoiden bei Männern nicht zum gewünschten Ergebnis (zur nachhaltigen Symptomlosigkeit) führt, stellt ein chirurgischer Eingriff eine Option dar.

Es gibt jedoch keinen chirurgischen Goldstandard für die Behandlung von genitalem LS bei Männern. Alle Empfehlungen basieren auf nicht-randomisierten Studien und Expertenmeinungen.³⁶⁸

Indikationen für eine chirurgische Interventionen bei Männern mit LS sind:

- Phimose
- Sklerose des Frenulums
- Läsionen der Eichel (in der Erwartung, dass sie sich nach der Entfernung der Vorhaut zurückbilden)
- Meatusengen
- Harnröhrenstrikturen
- Präkanzeröse oder kanzeröse Läsionen

Generelle Aspekte bei Zirkumzision bei Phimose und Veränderungen an der Glans penis

- Die vollständige Entfernung der Vorhaut wird empfohlen
- Die entfernte Vorhaut sollte zur histologischen Untersuchung eingesandt werden, um den LS histologisch zu bestätigen und um präkanzeröse Läsionen wie schwere Dysplasien oder Karzinome auszuschließen, die eine engmaschigere Nachsorge nach der Operation erfordern würden
- Während der Zirkumzision sollten der Meatus urethrae externus und die Urethra navicularis sorgfältig beurteilt und kalibriert werden
- Der Patient muss über mögliche unerwünschte Wirkungen aufgeklärt werden:
 - o Blutungen,
 - o Infektion,
 - o Meatusverengung,
 - o Verlust / weitere Einschränkung der Sensibilität der Penishaut/Glans penis
 - o Fisteln in der Harnröhre (sind selten, selbst bei LS-Operationen)
 - o psychologische Probleme (selten)
 - o Die Zirkumzision birgt im Allgemeinen das Risiko einer Meatusstenose (ca. 1 %), die vor allem bei Jungen auftritt (wegen des kleinen Lumens), bei LS ist das Risiko jedoch zehnmal höher (10 %). Der Grund dafür könnte der entzündliche Prozess im perifrenulären Bereich sein
- Bei adipösen Patienten mit LS muss die "Umgebung" wiederhergestellt werden. Okkludierende Effekte einer "Fettschürze" müssen vermieden bzw. wenn möglich behoben werden
- Die Zirkumzision bietet die höchste Heilungsrate. Wenn explizit die Vorhaut erhalten bleiben soll, können als zweite Wahl Präputioplastik und intraläsionales Triamcinolon erfolgen, dies ist jedoch mit einem deutlich höheren Komplikations- und Rezidivrisiko verbunden

Harnröhrenstrikturen

Die Beteiligung der Harnröhre bei LS ist vielfach beschrieben. Häufig ist die vordere Harnröhre (Meatus fossa navicularis, distal penile Urethra) betroffen,³⁶⁹⁻³⁷¹ es können jedoch auch die weiter proximal liegenden Anteile der Harnröhre betroffen sein (proximal penile/bulbäre Urethra).³⁷² Bei Patienten mit LS mit obstruktiven oder irritativen Miktionsbeschwerden wird eine Uroflowmetrie sowie ein retrogrades Urethrogramm durchgeführt, um festzustellen, ob und wo der LS die Harnröhre betrifft.

Die chirurgischen Interventionen zur Behebung von LS-Harnröhrenstrikturen hängen von der Lokalisation und der Ausdehnung der Erkrankung ab.

1. Zur Behandlung von Strikturen, die den Meatus und die navikuläre Urethra betreffen, stehen folgende Optionen und ihre Modifikationen zur Verfügung:

A) Breite Meatotomie

- B) Einzeitige Meatoplastik mit Mundschleimhauttransplantat
- C) Zweistufige Meatoplastik mit Mundschleimhauttransplantat

2. Bei Strikturen der penilen Harnröhre stehen folgende Verfahren und ihre Modifikationen zur Verfügung:

- A) Einzeitige Urethroplastik mit Mundschleimhauttransplantat³⁷³
- B) Zweizeitige Urethroplastik unter Verwendung eines Mundschleimhauttransplantats

3. Bei Strikturen, welche die penile und bulbäre Harnröhre betreffen (panurethrale Striktur), stehen folgende Therapieoptionen und ihre Modifikationen zur Verfügung:

- A) Einzeitige Urethroplastik mit Mundschleimhauttransplantaten³⁷⁴
- B) Zweizeitige Urethroplastik unter Verwendung eines Mundschleimhauttransplantats
- C) Bei komplexen Rezidivstrikturen der penilen Urethra „Salvage“ Harnableitung mittels perinealer Urethrostomie, wenn die bulbäre Urethra intakt ist^{195,209,375}

Es ist nicht möglich, eine eindeutige Empfehlung für die Wahl des chirurgischen Verfahrens zu geben, da die Strikturen individuell unterschiedlich ausgeprägt sind und es hierzu keine randomisierten Studien gibt und aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung auch nicht geben wird. Die chirurgische Intervention sollte sich an folgenden Parametern orientieren:

- Lokalisation, Ausdehnung und pathologische Beteiligung der Harnröhre durch LS
- Erfahrung und Präferenz der Chirurg*innen
- Compliance und Wunsch des Patienten

Alle diese Verfahren sind hochspezialisiert und sollten nur von erfahrenen Chirurg*innen durchgeführt werden. Mögliche Komplikationen sind z.B.:³⁷⁶

- Fistelbildung
- Rezidivstrikturen
- Wunddehiszenz
- Infektionen
- Rezidiv des Lichens

Chirurgische Interventionen bei Jungen

Zirkumzision

Eine aktuelle Übersichtsarbeit zeigte, dass >65% der betroffenen Jungen langfristig eine Operation benötigen, da topische Glukokortikoide nur in bis zu 35% erfolgreich eine Zirkumzision vermeiden können.³⁷⁷ Die mittlere Nachbeobachtungszeit dieser Studie war außerdem kurz (im Median 4 Monate (6 Wochen-5 Jahre). Man geht davon aus, dass ein LS bei zirkumzidierten Männern nur selten auftritt³⁷⁸ und die Zirkumzision zu einer hohen Heilungsrate führt. Diesbezüglich fehlen jedoch gute Studien.

Es gibt jedoch mehrere Studien, die auf die effektive Wirkung einer vollständigen Zirkumzision bei Jungen mit LS hinweisen. In einer prospektiven Studie wurden 10 Jungen mit LS 5 Jahre lang nach der Operation nachbeobachtet. Bei keinem der Jungen gab es Anzeichen eines Rezidivs.⁶¹ Diese Beobachtung wurde in einer wesentlich größeren prospektiven Fallserie mit 471 LS-Fällen bestätigt. In dieser Studie wurden die Patienten nach einem, nach sechs und nach zwölf Monaten nachgesorgt, anschließend jährlich. Bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr waren alle Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt noch vorstellten (n=231), immer noch in Remission. Bei 229 Jungen verschwanden

die Läsionen der Eichel innerhalb von 6 Monaten, bei den übrigen Jungen danach. Je schwerer die Läsionen waren, desto später bildeten sie sich in der Regel zurück.³⁷⁹ Gründe für das Ausscheiden der restlichen Patienten aus der Studie wurden nicht genannt. Einige Studien weisen auf die Notwendigkeit einer vollständigen Entfernung der Vorhaut hin, um ein Rezidiv zu verhindern. In einer retrospektiven Fallserie wird von 225 LS-Fällen berichtet, bei denen 10 Patienten eine Teilzirkumzision erhalten hatten. Bei 5 der Patienten trat ein Rezidiv auf.⁶²

Komplikationen

Bei Jungen mit LS wurden während oder nach chirurgischen Interventionen Meatusstenosen, Harnröhrenstrikturen und Phimosen beobachtet. Kohortenstudien zeigten, dass 7-20% der Jungen, die wegen eines LS zirkumzidiert wurden, innerhalb von wenigen Wochen bis zu mehreren Monaten nach dem Eingriff eine Meatotomie oder Meatoplastik benötigten.³⁸⁰ Eine zweite Operation nur wenige Wochen nach der Zirkumzision birgt jedoch ein hohes Rezidivrisiko; dementsprechend sollte eine erneute OP erst einige Monate später durchgeführt werden, wenn der LS in Remission ist.⁶² Homer et al. zeigten, dass Jungen mit LS, die einen Meatus-Eingriff benötigten (Dilatation bei 25, Meatotomie bei 24), seltener (4 von 49) während der Zirkumzision eine Mitbehandlung des Meatus hatten und seltener präoperativ topische Glukokortikoide erhalten hatten als Jungen, die im Verlauf keinen weiteren Eingriff am Meatus benötigten (2 von 49 gegenüber 49 von 151, $p < 0.05$).³⁸¹ Daher sollte der Meatus von Patienten mit LS präoperativ sorgfältig untersucht werden. Sollte der Meatus mitbetroffen sein, sollte eine chirurgische Behandlung gleichzeitig mit der Zirkumzision erfolgen. Außerdem kann die postoperative Behandlung mit einem topischen Glukokortikoid der Klasse III oder IV das Risiko der Meatusstenose von 10 % auf 5 % verringern.

Wilkinson zeigte die erfolgreiche Kombination von Präputioplastik und intraoperativer Injektion von Triamcinolon in die LS-Läsionen.³⁸² 84 von 104 (81 %) Patienten hatten anschließend eine vollständig zurückziehbare Vorhaut und keinen makroskopischen Nachweis des LS mehr. Von den 104 Patienten entwickelten 14 (13 %) ein Rezidiv des LS, welches eine Zirkumzision oder eine erneute Vorhaut-Präputioplastik erforderten.³⁸² Lansdale et al. verglichen in einer randomisierten kontrollierten Studie die Präputioplastik mit intraläsionalem Triamcinolon gegen eine Zirkumzision. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl konnte die Wirksamkeit der kombinierten Therapie jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Zudem gab es in dieser Studie keine Informationen über die präoperative Behandlung.³⁸³

Ein Wiederauftreten des LS nach einer vollständigen Zirkumzision wird vor allem bei ausgeprägter Adipositas mit „vergrabem Penis“ (buried penis) berichtet.^{62,384-387}

Meatus-Dilatation, Meatotomie, Meatoplastik

Patienten mit LS des Penis weisen in 2% - 37% Meatusstenosen auf.^{379,385} Meatusstenosen können Teil des initialen klinischen Bildes bei LS sein oder sich mehrere Monate nach der Zirkumzision entwickeln (als LS Manifestation oder Komplikation der Operation).

Harnröhrenverengung bei Jungen

LS der Harnröhre kann auch bei Jungen mit vorheriger Hypospadie-Operation auftreten. In einer deskriptiven Studie mit 1.176 Patienten mit einer Komplikation nach einer Hypospadiekorrektur, die eine weitere Operation benötigten, hatten 89 (7,6 %) Patienten einen histologisch nachgewiesenen LS.³⁸⁸ Abgesehen von Patienten mit einer angeborenen Fehlbildung der Urethra wurde ein LS der Urethra bisher nur bei 5 Jungen berichtet (2 von 130 LS-Fällen: Barbagli 2004; 3 von 41 LS-Fällen:

Gargollo 2005).^{372,385} In beiden Studien wurden Daten über einen Zeitraum von 10 Jahren gesammelt. Alle fünf Patienten unterzogen sich einem oder mehreren chirurgischen/interventionellen Verfahren (Beschneidung, Zystoskopie), bevor sich der LS der Urethra entwickelte.

Arena (2018) verwendete die Uroflowmetrie (UF), um das Ergebnis von 75 zirkumzidierten Jungen mit LS zu bewerten. Der Zirkumzision folgte eine dreimonatige Anwendung von Clobetasolpropionat 0,05% Salbe.³⁸⁹ Nach zwei Wochen wiesen 32 von 75 Patienten (42,7%) eine pathologische UF auf. Nach sechs Monaten wiesen nur noch 15 Patienten (20 %) eine pathologische UF auf; diese Patienten erhielten erneut eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat 0,05%. Nach einem Jahr hatten 10 Patienten (13,3 %) eine pathologische UF und unterzogen sich einer progressiven Harnröhrendilatation oder einer Meatoplastik. Nach 18 Monaten wiesen 71 Patienten (94,7 %) eine normale UF auf, 3 unterzogen sich einer Meatoplastik und einer zweizeitigen Urethroplastik aufgrund einer ausgeprägten Urethrastrikture. Nach zwei Jahren war die UF bei 74 von 75 Patienten (98,7 %) normal. Daher ist eine klinische und urodynamische Nachuntersuchung pädiatrischer Patienten mit LS für eine rasche Erkennung von Miktionsstörungen sinnvoll; die Anwendung topischer Glukokortikoide nach einer Zirkumzision scheint bei Jungen von Vorteil zu sein; nur 13 % der Patienten benötigten einen chirurgischen Eingriff aufgrund einer nachfolgenden Harnröhren- oder Meatusstenose.

Chirurgische Interventionen bei Männern

Zirkumzision

Eine frühzeitige Zirkumzision kann kurativ sein, wenn diese durchgeführt wird, solange der LS auf die Vorhaut und die Glans penis beschränkt ist. Die Daten von 287 Männern mit genitalem LS wurden diesbezüglich retrospektiv überprüft. Eine vollständige Zirkumzision führte bei 276 (92 %) zur Heilung. Detaillierte Daten zur Nachbeobachtung liegen nicht vor, die Autor*innen stellten jedoch fest, dass nach einer Zirkumzision "sich eine leichte LS Manifestation der Glans penis innerhalb von 6 Monaten zu einem normalen Erscheinungsbild zurückbilden kann, und in schwereren Fällen die Remission bis zu 2 Jahren andauern kann". Bei 11 (3,9 %) Patienten, die ein Glans-Resurfacing oder eine Urethroplastik benötigten, blieb der LS hingegen aktiv (in der Studie wurde nicht zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unterschieden). Wenn der LS zu einer Verschmelzung zwischen Vorhaut und Glans penis (buried corona) geführt hat, kann die Zirkumzision ein anspruchsvolles Verfahren darstellen, das eine vorsichtige Trennung der Verwachsungen und eine vollständige Entfernung der Vorhaut erfordert.³⁸⁴ In einer anderen Studie mit 215 Patienten mit genitalem und/oder urethralem LS wurde über eine 100%ige Heilung nach der Zirkumzision berichtet, sofern der LS auf die Vorhaut beschränkt war (mittlere Nachbeobachtung 65 Monate, (12-170 Monate)).³⁹⁰ Langzeit-Nachbeobachtungsstudien wurden nicht durchgeführt.

Glans Resurfacing

Bleibt der LS nach der Zirkumzision an der Glans penis aktiv, scheint eine topische Glukokortikoid-Behandlung nur von begrenztem Nutzen zu sein (Garaffa³⁹¹ verwendete nur "milde" topische Glukokortikoide, Depasquale³⁸⁴ verwendete Clobetasolpropionat 0,05%). Der LS kann auch die Urethra betreffen, ob dieses Risiko bei therapieresistentem LS der Glans erhöht ist, ist nicht gut untersucht, und zu einer schweren Beeinträchtigung der Miktion und der Sexualfunktion führen. Es besteht die Möglichkeit, die betroffene Haut an der Glans chirurgisch zu entfernen und durch Transplantate zu ersetzen. Eine alternative Technik stellt die Laserablation dar. Garaffa berichtete in der größten publizierten Glans Resurfacing Fallserie, dass 26 von 31 (84 %) Patienten über die kosmetischen und

funktionellen Ergebnisse des Eingriffs sehr zufrieden waren.^{391,392} Insgesamt lässt sich sagen, dass Resurfacing bei persistierendem LS der Glans penis bei der Mehrheit der Patienten erfolgreich ist.

Meatotomie, Meatoplastik

Wenn eine Meatusstenose auftritt und auf die Meatuslippen beschränkt ist, können eine Meatotomie oder eine Meatoplastik durchgeführt werden. Die Meatotomie, die durch eine ventrale Spaltung der Glans penis mit anschließender Dilatation durchgeführt wird, kann zu einer distalen Hypospadie führen. Dies wurde auch bei einer kleinen Studie bei 6 von 32 Patienten (20 %) beobachtet.³⁹³ Manche Expert*innen bevorzugen daher die Meatoplastik (diesbezüglich wurden 85 % zufriedenstellende Ergebnisse berichtet).³⁹⁴ Die Langzeitergebnisse (10 Jahre) wurden in zwei Studien als "ausgezeichnet" berichtet.^{395,396} Kulkarni berichtete über eine Erfolgsrate von 80 % bei 15 Patienten (mittlere Nachbeobachtungszeit 59 Monate, Spannweite 12-139 Monate), aber über eine 100 %ige Erfolgsrate, wenn die Operation mit einer Zirkumzision kombiniert wurde (8 Patienten).³⁹⁰

Wenn sich LS auf die Fossa navicularis ausbreitet, ist bislang unklar, welche chirurgische Strategie zu den besten objektiven und subjektiven Erfolgsraten führt. Dilatation und Urethrotomie sind trotz des häufigen Fortschreitens des LS und der anschließenden Notwendigkeit einer weiteren chirurgischen Korrektur, nach wie vor, die am häufigsten verwendeten Methoden. Dilatation und Urethrotomie können allerdings die Narbenbildung deutlich verstärken und damit die Länge und Ausprägung der Striktur erhöhen, was eine anschließende offene chirurgische Reparatur erschwert und deutlich aufwendiger und komplikationsträchtiger macht.³⁹⁷ Eine großzügige ventrale Meatotomie (kreieren einer distalen Hypospadie), gefolgt von einer antiinflammatorischen topischen Behandlung, kann zu einem besseren funktionellen Ergebnis führen.³⁹⁸ Die kosmetischen Ergebnisse sind jedoch unbefriedigend, da sie zu einem hypospadischen Meatus führen können. Alternativ wird eine Meatoplastik mit einem dorsalen Mundschleimhauttransplantat empfohlen.³⁹⁸ Sowohl die Meatotomie als auch die Meatoplastik können jedoch zu einem Wiederauftreten der Striktur führen (20,5 % vs. 7,5 %, $p=0,04$).³⁹⁹ Meeks et al. berichtete vergleichende Daten von insgesamt 93 Patienten (darunter 42% mit LS) mit urethralen Stiktoren in der Fossa navicularis, die entweder eine Meatotomie oder eine Meatoplastik erhalten hatten. Eine erfolgreiche Rekonstruktion, die keinen weiteren Eingriff erforderte, gelang bei 84 % der Patienten. Eine Untergruppenanalyse ergab, dass 87 % der Männer mit einer einfachen Meatotomie, 75 % mit einer Meatoplastik und 66 % mit einer einzeitigen Rekonstruktion unter Verwendung eines Ersatzmaterials erfolgreich waren. Patienten mit LS wiesen eine signifikant höhere Rate an Strikturrezidiven auf (20,5 % gegenüber 7,5 %, $P=0,04$). Patienten, bei denen eine einfache Meatotomie durchgeführt wurde, wurden per Fragebogen befragt, und die meisten (84 %) waren entweder zufrieden oder sehr zufrieden mit den Ergebnissen, und 82 % bezeichneten ihre Ergebnisse als gut oder ausgezeichnet.³⁹⁹

Die Beteiligung von LS an Harnröhrenstrikturen wurde anhand der pathologischen Untersuchung bei 99 männlichen LS Patienten untersucht. Die Autor*innen kamen zu dem Schluss, dass ein Befall des Meatus mit LS einen negativen prognostischen Faktor für einen Befall der proximalen Harnröhre darstellt. Patienten mit einer Meatusstenose bedürfen einer sorgfältigen und langfristigen Nachsorge. Es wurde spekuliert, dass eine Harnwegsobstruktion, die durch eine distale Meatus- oder Urethrastenose verursacht wird, die Epithelisierung der Harnröhrenschleimhaut begünstigen kann, was die Grundlage dafür schafft, dass sich der LS ausbreiten kann.³⁷⁵

Urethroplastik

Die Urethroplastik von Harnröhrenstrikturen bei LS ist ein anspruchsvolles Verfahren und sollte nur von erfahrenen Harnröhrenchirurg*innen in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden. 1998 stellten Venn& Mundy eine Studie vor, in der 12 einzeitige gestielte Penishautlappen-Urethroplastiken mit 16 zweizeitigen Urethroplastiken mit freiem Transplantat unter Verwendung von Nicht-Genitalhaut verglichen wurden. Alle Patienten mit gestielter Penishaut-Urethroplastik hatten ein Rezidiv des LS.⁴⁰⁰ Ein Mundschleimhauttransplantat gilt als das Gewebe der ersten Wahl für die Urethroplastik von Harnröhrenstrikturen bei LS.³⁶⁸ Am häufigsten werden Wangenschleimhauttransplantate verwendet, aber auch Schleimhauttransplantate von den Lippeninnenseiten oder der Zunge scheinen geeignet zu sein.⁴⁰¹ Einige Autor*innen favorisieren die Transplantate der Blasenschleimhaut oder der Dickdarmschleimhaut, was eine deutlich höhere Morbidität zur Entnahme des Transplantats erfordert.⁴⁰² Der Benefit der höheren Morbidität und fehlende Langzeitergebnisse stellen die Verwendung von Blasen- oder Dickdarmschleimhaut in Frage. Diese sollten nur in prospektiv-kontrollierten - idealer Weise auch randomisierten - Studien verwendet werden. Im Jahr 2000 stellten Depasquale et al. ihre 14-jährige Erfahrung und die Ergebnisse von etwa 200 Eingriffen an Harnröhrenstrikturen vor. Sie empfahlen die vollständige Exzision der erkrankten Harnröhre und den Ersatz durch ein Schleimhauttransplantat in einem zweistufigen Verfahren; während der Nachbeobachtungszeit von 1 bis 9 Jahren wurden keine Rezidive beobachtet.³⁸⁴ In den letzten Jahren haben einige Studien gezeigt, dass bei einer einzeitigen Urethroplastik²⁰⁹ mit dorsalen Mundschleimhauttransplantaten, bei der die bukkalen Schleimhauttransplantate auf den Meatus ausgeweitet werden und somit eine dorsale Meatoplastik⁴⁰³ entsteht, ebenfalls vielversprechende Ergebnisse erzielt werden können. Ist die Striktur auf die penile Urethra beschränkt, kann der Eingriff durch eine zirkumkoronale Inzision durchgeführt werden, wobei die Penishaut bis proximal der Striktur entfernt wird. Erstreckt sich die Striktur über den penoskrotalen Übergang hinaus (panurethrale Striktur), wird ein perinealer Zugang in der Mittellinie verwendet, gefolgt von einer Invagination des Penis, wie von Kulkarni et al. beschrieben.⁴⁰⁴ Dubey et al. empfehlen eine einzeitige dorsale Wangenschleimhaut-Urethroplastik, wenn die Urethroskopie ein Harnröhrenkaliber von mehr als 6 Charrière ergibt und die Harnröhrenplatte nicht stark vernarbt ist.⁴⁰³ Kulkarni und Barbagli et al. empfehlen diese Technik als erste Wahl, wenn die folgenden, teils subjektiven, Kriterien zutreffen:

- Alter < 70 Jahre
- erste chirurgische Intervention
- deutlich abgeschwächter Harnstrahl
- histologisch milder oder mäßiger LS, ohne präkanzeröse oder kanzeröse Läsionen
- nur fokale Beteiligung von Glans Penis, Penis und Meatus
- die Harnröhrenplatte sollte erhaltungsfähig sein

Beim Einhalten dieser Kriterien können die Erfolgsraten 80 bis 90 % bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 32 bis 58 Monaten betragen.^{390,403,405} Ein Argument, das gegen die Verwendung von freien Transplantaten und für gestielte Haut-Lappen (die bei LS generell sehr problematisch sind) spricht, ist die schlechte Blutversorgung des Transplantats, wenn es als ventrales Onlay in der penilen Urethra eingesetzt wird. Dorsale Onlay-Transplantate scheinen hier besser geeignet.⁴⁰⁶ Bei älteren Patienten (> 70 Jahre), bei Patienten mit mehreren fehlgeschlagenen chirurgischen Eingriffen, bei histologisch ausgeprägten Lichen, bei vollständiger Beteiligung der Glans penis, der Penishaut und des Meatus sowie bei vernarbter Harnröhre wird eine zweizeitige Urethroplastik empfohlen.^{390,403,405} Im ersten Schritt wird eine perineale Urethrostomie angelegt und die betroffene Urethra exzidiert. Das Mundschleimhauttransplantat wird auf dem Bett der resezierten Urethra fixiert. Im zweiten Schritt (ca. 6 Monate später) wird die Neo-Urethra tubularisiert und die

Urethrostomie verschlossen. Kulkarni und Barbagli empfehlen nachdrücklich, die Entscheidung, ob der zweite Schritt durchgeführt wird, dem Patienten zu überlassen. Viele ältere Patienten und Patienten mit einer langen Vorgeschichte von fehlgeschlagenen Urethroplastiken sind der Mehrfachoperationen überdrüssig und ziehen es möglicherweise vor, die perineale Urethrostomie beizubehalten. Aber selbst dann wird über eine Komplikationsrate von ca. 28 % (Rezidiv, Stenose) berichtet. Die Ergebnisse der zweizeitigen Urethroplastik nach den genannten Kriterien weisen ebenfalls eine höhere Komplikationsrate auf als das einzeitige Verfahren, nämlich weitere 27 % nach dem zweiten Schritt.³⁹⁰ Hierbei ist zu berücksichtigen, dass zweizeitige Verfahren generell bei sehr ausgeprägten LS, komplexen Strikturen und Rezidiven durchgeführt werden. Eine Ausgangssituation die nicht mit der bei einzeitigen Verfahren zu vergleichen ist. Die Diskussion über die optimale chirurgische Behandlung der Harnröhrenstriktur bei LS wird auch in Zukunft weiter diskutiert werden. Die Ergebnisse einer langfristigen Nachbeobachtung (10 Jahre) in Verbindung mit einer Analyse der Lebensqualität dieser Patienten stehen aus.³⁹⁰ Randomisierte Studien hierzu wird es aller Voraussicht aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung des Lichen, Ko-Morbiditäten der Patienten und unterschiedlicher Expertise der Operateure auch in Zukunft nicht geben.

8. Besonderheiten des extragenitalen LS

Im Vergleich zum genitalen LS ist die extragenitale Manifestation des LS in unseren Breiten viel seltener, sie betrifft etwa 10-20% der Patient*innen mit LS.⁹ Sie tritt vorwiegend bei Frauen auf, wobei das Verhältnis zwischen Frauen und Männern 7:2 beträgt.⁴⁰⁷ Ein extragenitaler LS ohne gleichzeitige genitale Manifestation ist bei uns sehr selten. Der extragenitale LS und Morphea weisen klinische Ähnlichkeiten auf, und es wird über eine intraindividuelle Koexistenz beider Erkrankungen berichtet.⁴⁰⁸ Klinisch zeigt sich der extragenitale LS als porzellanartige polygonale Papeln oder Plaques (Abbildung 3 im Kapitel 3). Für den extragenitalen LS sind mehrere morphologische Varianten beschrieben, darunter der bullöse, ulzerative, ringförmige, desquamative, teleangiektatische, angiokeratomatöse, verruköse und vitiligoide LS.⁴⁰⁷ Beim bullösen extragenitalen LS könnte die Blasenbildung durch zwei Mechanismen erklärt werden. Zum einen ist die Stabilität der Basalmembranzzone durch die Interface-Dermatitis und Apoptose der Basalzellschicht gestört. Zum anderen führt das Ödem der papillären Dermis zu einem Auseinanderweichen der Kollagenfasern und zur Abflachung der Reteleisten.⁴⁰⁹ Die meisten Läsionen sind asymptomatisch oder sind von leichtem Juckreiz begleitet. Bei ausgedehntem extragenitalen LS können jedoch Hautatrophie und Sklerose erhebliche Beschwerden verursachen. Das Köbner Phänomen ist beim LS beschrieben. So wurde kürzlich über das Auftreten eines extragenitalen LS in einer Tätowierung berichtet.⁴¹⁰ Der extragenitale LS kann den gesamten Körper betreffen, die besonders prädisponierten Lokalisationen sind aber vor allem der Rumpf (Submammär-Region, Bauch, Gesäß, Schultern, Handgelenke und Brust) sowie die proximalen Extremitäten.^{410,411} In sehr seltenen Fällen wurde auch eine Beteiligung der Mundschleimhaut (überwiegend der Lippen und bukkal) beschrieben.^{412,413} Diese Fälle sind jedoch kritisch zu hinterfragen, da aufgrund der klinischen und histopathologischen Ähnlichkeiten ein oraler Lichen planus als Manifestationen eines LS in der Mundhöhle fehlgedeutet werden kann und beide Erkrankungen parallel auftreten können.

Ein kürzlich erschienener Bericht aus dem Irak beschreibt die vorwiegend extragenitale Manifestation des LS. Dies wirft die Frage nach einem unterschiedlichen genetischen Hintergrund oder unterschiedlichen Triggerfaktoren auf.⁷⁹

9. LS in der Schwangerschaft

Bei schwangeren Frauen mit LS soll eine vaginale Entbindung empfohlen werden, insofern keine Kontraindikationen vorliegen.	↑↑	100% Konsens (12/12) konsensbasiert
LS scheint nicht mit einer Beeinträchtigung der postpartalen perinealen Wundheilung verbunden zu sein.	State- ment	100% Konsens (10/10) konsensbasiert
Nach der Entbindung sollen Mütter mit LS sorgfältig nachgesorgt werden, um sicherzustellen, dass bei einer aktiven Erkrankung die LS-Therapie fortgesetzt wird.	↑↑	100% Konsens (15/15) konsensbasiert
Während der Schwangerschaft sollen Patientinnen mit LS eine Erhaltungstherapie mit topischen Glukokortikoiden der Klasse III, wie Mometasonfuroat 1mg/g Salbe, erhalten. Die Applizierungsfrequenz soll sich an der Gewährleistung der Krankheitskontrolle orientieren.	↑↑	100% Konsens (13/13) konsensbasiert

Verlauf des LS während der Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt nur wenige Berichte über den Verlauf des LS während der Schwangerschaft und seine Auswirkungen auf die Geburt. Trokoudes & Lewis untersuchten prospektiv 36 Schwangerschaften bei 22 Patientinnen mit LS. Alle schwangeren Frauen wurden mit Clobetasolpropionat 0,05% Salbe behandelt. 45 % der Frauen berichteten über eine Verbesserung des LS während der Schwangerschaft und benötigten weniger topische Glukokortikoide. Bei keiner Patientin kam es zu einer Verschlechterung des LS. Es kam zu 33 vaginalen Entbindungen und drei Kaiserschnitten, die durchgeführt wurden, da die Geburt zum Stillstand kam. Episiotomien wurden bei neun Frauen durchgeführt, davon drei im Zusammenhang mit einer assistierten instrumentellen vaginalen Entbindung. 15 Frauen erlitten Risswunden, es entwickelte aber keine der Patientinnen einen LS in der Geburtsnarbe oder berichtete über sexuelle Funktionsstörungen während der Nachbeobachtungszeit von bis zu vier Jahren.⁴¹⁴

In einer Patientenumfrage, an der sich 45 Frauen mit LS beteiligten, wurde über insgesamt 13 Entbindungen berichtet, hiervon zwölf vaginale Entbindungen mit Episiotomie und ein Kaiserschnitt.⁴¹⁵

Auch Nguyen et al. berichten über einen günstigen Verlauf von LS während der Schwangerschaft: Von 33 Schwangerschaften bei 29 Frauen kam es 27 Mal zu einer spontanen vaginalen Geburt, zwei Mal zu vaginal operativen Entbindungen aus geburtshilflichen Standardindikationen und zu vier Kaiserschnitten, wobei nur ein Kaiserschnitt auf eine LS-bedingte Narbenbildung zurückgeführt wurde. Eine Frau entwickelte LS in einer perinealen Narbe. Alle Frauen wurden mit topischen Glukokortikoiden behandelt, ihr Bedarf daran änderte sich im Laufe der Schwangerschaft nicht. Die Autor*innen betonen, dass die Einhaltung der topischen Behandlung während und nach der Schwangerschaft

entscheidend ist, um Rückfälle zu verhindern. Rückfälle traten erst nach der Geburt bei Patientinnen auf, die die Behandlung mit topischen Glukokortikoiden vernachlässigten, was wahrscheinlich auf die körperliche und emotionale Ablenkung zurückzuführen war.⁴¹⁶

In einer retrospektiven Studie untersuchten Kolitz et al. acht schwangere Frauen mit LS, und berichteten, dass 63 % der Frauen asymptomatisch waren und 25 % eine Verschlechterung der Symptome des LS während der Schwangerschaft erlebten. Zwei Patientinnen erhielten keine Therapie und sechs wurden zunächst mit topischen Glukokortikoiden behandelt, drei von ihnen brachen die Behandlung jedoch aus Angst vor einer Schädigung des ungeborenen Kindes ab. Es gab drei vaginale Entbindungen (zwei davon kompliziert durch Risswunden zweiten Grades, von denen nicht bekannt ist, ob sie mit dem LS zusammenhängen), vier Entbindungen per Kaiserschnitt (drei davon aus geburtshilflichen Gründen, eine aus unbekanntem Grund) und eine ohne dokumentierte Entbindungsmethode.⁴¹⁷

Günthert et al. untersuchten die Wirkung oraler Kontrazeptiva bei 40 Frauen mit LS, vier von ihnen wurden schwanger und beobachteten eine vollständige Remission des LS während der Schwangerschaft.²⁵⁵ Helm et al. zeigten eine unterschiedliche Auswirkung der Schwangerschaft auf den LS, wobei bei der Hälfte der Patientinnen eine Verschlechterung und bei der anderen Hälfte eine Verbesserung der LS-Symptome auftrat.⁴¹⁸ Selten wird der LS während der Schwangerschaft erstdiagnostiziert. Haefner et al. dokumentierten zwei Patientinnen mit neu diagnostiziertem LS in der Schwangerschaft, beide Frauen hatten spontane vaginale Entbindungen.⁴¹⁹ Über ihre Krankengeschichte ist nichts bekannt, daher kann nicht beurteilt werden, ob der LS vor der Schwangerschaft begann. Eine bevölkerungsbezogene Fallkontrollstudie zeigte keinen Unterschied zwischen Patientinnen mit LS und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Anzahl und Art der vaginalen Entbindungen, der Dammnähte oder der Heilung des Dammes nach der Entbindung.¹⁶

Behandlungsmöglichkeiten während der Schwangerschaft

Der Goldstandard für die Behandlung von LS sind topische Glukokortikoide. Allerdings kann das Risiko einer Wachstumsverzögerung des Fötus durch regelmäßige Anwendung topischer Glukokortikoide der Klasse IV nicht ausgeschlossen werden, weshalb viele Frauen vor der Anwendung topischer Glukokortikoide während der Schwangerschaft zurückschrecken.^{420,421} Studien haben jedoch gezeigt, dass selbst die Anwendung von topischen Glukokortikoiden der Klasse IV über einen längeren Zeitraum sicher ist, da die zu behandelten Flächen klein sind.²⁹

Topische Calcineurininhibitoren sind für schwangere oder stillende Frauen nicht zugelassen.

Systemische Retinoide sind stark teratogen, ihre Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter ist streng geregelt; aus Sicherheitsgründen sind topische Retinoide in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Perineale Verletzungen und Narbenbildung können LS auslösen. Die langfristigen Auswirkungen von Dammverletzungen auf LS sind bislang nicht gut untersucht worden. Das Risiko einer möglichen Verletzung oder eines Dammschnitts während der vaginalen Entbindung kann durch eine vorgeburtliche Dammmassage verringert werden, die allen schwangeren Frauen unabhängig vom Vorliegen eines LS empfohlen werden kann.⁴²²

Empfehlungen für die Behandlung des LS während der Schwangerschaft

Gegen eine gelegentliche Anwendung von topischen Glukokortikoiden bei genitalem LS (zum Beispiel ein- oder zweimal wöchentlich) ist nichts einzuwenden, allerdings sind während der Schwangerschaft

topische Glukokortikoide der Klasse III (wie Mometasonfuroat 0,1%) gegenüber der Klasse IV (Clobetasolpropionat 0,05%) vorzuziehen.⁴²³

Alle anderen Behandlungen werden während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

10. Schmerzen bei LS

Bei Patient*innen mit LS, die unter genitalen Schmerzen leiden, sollen Triggerfaktoren wie Urinexposition oder mechanische Irritationen als Auslöser der Schmerzen in Betracht gezogen werden.	↑↑	100% Konsens (15/15) konsensbasiert
Wenn Patient*innen bei sexuellen Praktiken wiederholt Schmerzen empfinden, sollten eine sexualtherapeutische Beratung und Beckenbodenphysiotherapie und nach Ausschöpfung konservativer Maßnahmen gegebenenfalls chirurgische Maßnahmen angeboten werden.	↑	100% Konsens (19/19) konsensbasiert
Patient*innen mit Beschwerden, die auf einen erhöhten Tonus der Beckenbodenmuskulatur zurückzuführen sind, sollen zu spezialisierten Beckenbodenphysiotherapeut*innen überwiesen werden.	↑↑	100% Konsens (16/16) konsensbasiert
Patient*innen mit sexuellen Funktionsstörungen und/oder anhaltenden genitalen Schmerzen sollen zu Sexualmediziner*innen oder zu spezialisierten Psychotherapeut*innen überwiesen werden.	↑↑	100% Konsens (16/16) konsensbasiert

Einleitung

Bei Patient*innen mit LS können Schmerzen im Genitalbereich auftreten, die sich negativ auf die Sexualität auswirken.⁴²⁴ Eine Verschlimmerung der Schmerzen kann bei Kontakt mit Urin, sexuellen Berührungen oder bei Geschlechtsverkehr auftreten. Bei Männern mit LS kann Geschlechtsverkehr zu Schmerzen am Penis (Dyspareunie) führen. Frauen mit LS können beim Geschlechtsverkehr Schmerzen im Bereich der Vulva (Dyspareunie) verspüren. Schmerzhafte sexuelle Begegnungen können, insbesondere wenn sie wiederholt und länger andauern, zu unzureichender Erregung und/oder sekundärer Vulvodynie⁴²⁵ und/oder sekundär erhöhtem Tonus der Beckenbodenmuskulatur führen. Bei Männern kann eine unzureichende Erregung zu Erektions- und Orgasmusstörungen führen. Bei Frauen kann es zu einer unzureichenden Lubrikation und zu Orgasmusstörungen kommen. Zudem kann dies in der Folge zu einer Luststörung und möglichen Paarproblemen führen. Chronische Schmerzen können zu einem chronischen Schmerzsyndrom mit peripherer (Neuroproliferation) und zentraler (Neuromodulation) Sensibilisierung führen, wie sie auch bei Frauen mit Vulvodynie beschrieben sind.^{426,427}

Darüber hinaus berichten Frauen und Männer mit genitalem LS über zahlreiche Blasen-, Darm- und Schmerzkomorbiditäten.⁴²⁸ In fast all diesen Fällen kann eine bakterielle Infektion ausgeschlossen werden. Die Behandlung ist in der Regel schwierig. Es ist nicht ausreichend bekannt, ob Maßnahmen, die bei interstitieller Zystitis und Vulvodynie ergriffen werden, einschließlich einer nicht ablativen Laserbehandlung, auch bei LS-bedingten Schmerzen hilfreich sein können.^{429,430} Diesbezüglich sind weitere Studien mit standardisierten Screening-Instrumenten in der LS-Population erforderlich.

Ein Beachten dieser Begleiterkrankungen ist sowohl bei Erstdiagnose als auch bei Verlaufskontrollen wichtig und eine gezielte Anamnese mit entsprechendem Screening ist in Betracht zu ziehen.⁴²

Genitale Schmerzen (entweder aufgrund aktiver LS-Läsionen oder durch Urin-getriggert oder physisch bedingt), sexuelle Funktionsstörungen und ein erhöhter Tonus der Beckenbodenmuskulatur können sich gegenseitig aufrechterhalten oder sogar verstärken. Genitale Schmerzen können nicht nur mit somatischen Aspekten, sondern auch mit psychosozialen und sexuellen Funktionsstörungen verbunden sein. Die Behandlung von genitalen Schmerzen erfordert nicht nur eine somatische/medikamentöse Behandlung, sondern auch die Beachtung der psychosozialen und sexuellen Gesundheit und der Rehabilitation der Beckenbodenmuskulatur.⁴³¹

Genitale Schmerzen bei Frauen

Die ISSVD (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) klassifiziert chronische Vulva-Schmerzen⁴³² in:

- Vulvale Schmerzen aufgrund einer somatischen Erkrankung.
 - o Dabei kann es sich um Vulvaschmerzen handeln, die direkt auf einen aktiven LS zurückzuführen sind. Diese werden sich bei erfolgreicher Behandlung des LS bessern oder verschwinden.
- Vulvodynie: nicht-somatischer Vulvaschmerz.
 - o Diese kann in eine generalisierte und lokalisierte Form unterteilt werden, die sowohl provoziert als auch unprovoziert auftreten kann.⁴³²

Die ISSVD hebt das Auftreten von somatischen Vulvaschmerzen in Kombination mit Vulvodynie hervor.

In der klinischen Praxis werden vereinfacht unter anderem zwei Arten von Vulvodynie unterschieden:

- Lokalisierte provozierte Vulvodynie, die häufiger bei jungen Frauen auftritt und durch seit mindestens 3 Monate bestehende Schmerzen bei Berührung z.B. (versuchtem) vaginal aufnehmendem Geschlechtsverkehr und/oder Verwendung von Tampons gekennzeichnet ist. Bei der Untersuchung dieser Patientinnen finden sich im Vestibulum lokalisierte Bereiche, die schon bei minimaler Palpation bzw. Berührung mit einem Wattestäbchen schmerzhaft sind. Die Muskulatur des Beckenbodens weist einen erhöhten Tonus auf und kann durch Inspektion (fragen Sie die Frau, ob sie in der Lage ist, ihre Beckenbodenmuskeln anzuspannen und zu entspannen) oder durch äußeres Abtasten des Dammkörpers untersucht werden.⁴³³ Eine vaginale digitale Untersuchung - sofern möglich - kann einen erhöhten Tonus der Beckenbodenmuskulatur bestätigen. Ein erhöhter Tonus kann als reflexhafte Reaktion auf die Untersuchung auftreten, kann aber auch mehr oder weniger dauerhaft sein und sich auf den gesamten Beckenboden ausdehnen. Dies kann mit Problemen bei der Defäkation (Verstopfung) und der Miktion sowie beim Geschlechtsverkehr einhergehen. Eine adäquate Beratung umfasst die Aufklärung über den ggf. bestehenden LS sowie über die Voraussetzungen für möglichst schmerzfreie sexuelle Aktivitäten, wie zum Beispiel:

- Gesundes Vulva- und Vaginalepithel, das der Reibung bei sexuellen Aktivitäten standhalten kann;
 - Sexuelles Verlangen und Erregung zur Befeuchtung von Vulva und Vagina; eine Überweisung an Sexualmediziner*innen oder spezialisierte Psychotherapeut*innen kann angezeigt sein.
 - Entspannung der Beckenbodenmuskulatur, damit vaginales Aufnehmen möglich ist; Überweisung zu spezialisierten Beckenbodenphysiotherapeut*innen kann angezeigt sein.
 - multimodaler Ansatz der Schmerztherapie, bestehend z. B. aus Physiotherapie, topischen Schmerztherapien und ggf. systemischer Therapie, wobei auch die Sexualtherapie hierbei berücksichtigt werden sollte.
- Generalisierte spontane Vulvodynie, die häufiger bei Frauen in der Peri- und Postmenopause auftritt und durch chronische (> 3 Monate) "brennende" vulväre Schmerzen gekennzeichnet ist, die unabhängig von sexuellen Aktivitäten oder Palpation auftreten. Der Schmerz ist neuropathisch, strahlt oft in die Vagina, den Analbereich, den Bauch, die Blase oder die Oberschenkel aus und verschlimmert sich beim Sitzen auf einer harten Unterlage. Sie kann mit anderen Schmerzsyndromen verbunden sein. Die Behandlung besteht aus Beratung in Kombination mit Medikamenten, die bei anderen Arten von neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden, wie Amitriptylin, Trimipramin, Nortriptylin, Gabapentin und Pregabalin. Selbst niedrige Dosen können wirksam sein. Darüber hinaus kann eine physiotherapeutische Behandlung durch spezialisierte Physiotherapeut*innen Schmerzen lindern.⁴³⁴ Zudem kann auch hier eine psychotherapeutische Begleitung hilfreich sein.

Genitale Schmerzen bei Männern

Bei Männern können Schmerzen im Genitalbereich (Penodynie) durch aktiven LS, Reizung der Penisglans durch sexuelle Aktivitäten, Präputial- oder Frenulumeinrisse, erhöhten Tonus der Beckenbodenmuskulatur und genitaler Dysästhesie verursacht werden. Differentialdiagnostisch sollte auch ein Lichen planus der distalen Urethra ausgeschlossen werden, da dieser häufig mit penilen Schmerzen und Dysurie assoziiert ist. Auch eine Kombination aus mehreren Ursachen ist möglich.

Um LS-bedingte Schmerzen zu reduzieren, ist eine Optimierung der LS-Behandlung wichtig, welche ein intaktes Epithel gewährleistet, das der Reibung standhalten kann.

Wenn neuropathische Schmerzen Teil des Problems sind, wird eine Beratung in Kombination mit Medikamenten empfohlen, die für andere Arten von neuropathischen Schmerzen verwendet werden, wie Amitriptylin, Trimipramin, Nortriptylin, Gabapentin und Pregabalin. Selbst niedrige Dosen können wirksam sein.

Wenn ein erhöhter Tonus der Beckenbodenmuskulatur Teil des Problems ist, soll der Patient an spezialisierte Physiotherapeut*innen für den Beckenboden überwiesen werden.

Wenn sexuelles Verlangen, Erregung und Erektionsfähigkeit Teil des Problems sind, kann eine Überweisung an Sexualmediziner*innen oder spezialisierte Psychotherapeut*innen angezeigt sein.

11. Nachsorge

Patient*innen mit LS sollen eine regelmäßige Nachsorge erhalten; anfangs z.B. alle 3-6 Monate und nach Stabilisierung der Erkrankung z.B. alle 12 Monate.	↑↑	100% Konsens (15/15) konsensbasiert
Kinder mit LS sollen durch spezialisierte Ärzt*innen, die Erfahrung mit LS bei Kindern haben, nachgesorgt werden.	↑↑	100% Konsens (18/18) konsensbasiert
Erwachsene Patient*innen mit LS, die nicht auf eine topische Therapie mit Glukokortikoiden der Klasse III oder IV ansprechen oder die präkanzeröse Läsionen der Vulva oder des Penis aufweisen, sollen durch spezialisierte Ärzt*innen, wie z.B. Dermatolog*innen, Gynäkolog*innen oder Urolog*innen nachgesorgt werden.	↑↑	100% Konsens (15/15) konsensbasiert
Patient*innen mit LS, bei denen Miktionsbeschwerden auftreten, sollen zu entsprechenden Expert*innen überwiesen werden.	↑↑	100% Konsens (19/19) konsensbasiert
Die Nachsorge von Patient*innen mit LS soll folgendes beinhalten: • Überwachung der Wirksamkeit der Behandlung (einschließlich Linderung/Kontrolle der Symptome, Normalisierung der Hautfarbe und -beschaffenheit), • Erfragen von Problemen bei der Miktio, der Defäkation und der Sexualfunktion, • Engmaschige Überwachung der Entwicklung von präkanzerösen oder kanzerösen Läsionen, • Sicherstellung/Gewährleistung der Therapietreue/Compliance.	↑↑	100% Konsens (15/15) konsensbasiert

Der LS kann spontan oder behandlungsbedingt in Remission gehen, kann aber unbehandelt auch zu irreversiblen strukturellen Veränderungen im anogenitalen Bereich führen, einschließlich Resorption der kleinen Labien, Verklebung der Klitorisvorhaut, Phimose, Verengung des Introitus vaginae und des Meatus urethrae oder Strikturen. Zudem besteht bei erwachsenen Patient*innen mit genitalem LS ein 3-5%-iges Risiko der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms im Genitalbereich.⁵⁷ Eine Nachbeobachtung ist erforderlich, um den Behandlungseffekt, die Compliance, das Fortschreiten der Krankheit, die Nebenwirkungen der Behandlung und Anzeichen von (prä-)kanzerösen Läsionen zu erfassen, um frühzeitig intervenieren zu können. Bei Kindern und Jugendlichen sind bisher keine Karzinome beschrieben.

Klinische Untersuchung und Häufigkeit

Strukturelle Veränderungen der betroffenen anogenitalen Haut sind das Hauptproblem bei Patient*innen mit LS, da diese zu Dyspareunie und Miktionsstörungen führen können.^{175,435,436} Bei der ersten Vorstellung ist eine Fotodokumentation, die den Ausgangspunkt für den klinischen Verlauf festhält, ratsam. Eine Behandlung zu Beginn des Krankheitsverlaufs kann die Symptome lindern/kontrollieren, die Hautfarbe normalisieren und strukturelle Veränderungen zurückbilden, insbesondere bei Kindern.^{62,437-439} Bei einer lang bestehenden Erkrankung, bei der es zu einer Narbenbildung gekommen ist, ist das Behandlungsziel hingegen die Symptomkontrolle, die Verringerung des Fortschreitens der Narbenbildung und das Screening auf Präkanzerosen und Plattenepithelkarzinome.²⁹ Zu Beginn ist eine engmaschige Nachsorge erforderlich, vorzugsweise innerhalb von drei Monaten nach der ersten Konsultation, um die Wirksamkeit der Behandlung, mögliche Nebenwirkungen (Atrophie durch topische Glukokortikoide, irritative oder allergische Reaktionen) und die Compliance / Therapietreue sicherzustellen.²⁹ Eine große prospektive Studie mit 507 Frauen mit genitalem LS zeigte, dass ca. 30 % der Frauen die lokale Behandlung nur unvollständig durchführten. Frauen mit geringer Compliance zeigten häufiger Adhäsionen oder Narbenbildungen im Bereich der Vulva als Frauen mit guter Compliance.²⁹ Ebenso zeigten zwei Studien, die den Nutzen einer langfristigen Behandlung bei präpubertären Mädchen untersuchten, dass durch eine langfristige, regelmäßige Therapie häufig eine vollständige Remission erreicht werden kann.^{29,437} Diese Studien unterstreichen die Bedeutung der langfristigen Behandlung und der Therapietreue der Patient*innen. Das Ziel der Behandlung muss bei den Nachuntersuchungen klar erläutert und die Durchführung der empfohlenen Therapie sichergestellt werden. Zur Nachsorge gehört auch die Evaluation der Miktion, der Defäkation und der Sexualfunktion, um hier frühzeitig Veränderungen festzustellen. Veränderungen bei der Defäkation können zu Obstipation führen, und bedürfen einer Therapie, z.B. Änderung der Essgewohnheiten. Wenn Veränderungen bei der Miktion festgestellt werden, sollen die Patient*innen an Urolog*innen oder Urogynäkolog*innen überwiesen werden. Die urologische Untersuchung umfasst u.a. eine Uroflowmetrie. Zeigt diese ein obstruktives Muster oder weisen die Patienten eine deutliche Meatusstenose auf kann bei Männern ein retrogrades Urethrogramm durchgeführt werden, um u.a. eine Harnröhrenstriktur auszuschließen. Eine frühzeitige chirurgische Behandlung der Meatusstenose kann weitere Komplikationen verhindern.⁴⁴⁰

Patient*innen mit LS sollen regelmäßig untersucht werden, zum Beispiel alle 3 bis 6 Monate über einen Zeitraum von zwei Jahren. Wenn die Erkrankung stabil ist, können die Nachsorgeintervalle verlängert werden – z.B. einmal jährlich.²⁹ Erwachsene Patient*innen mit milden Formen des LS können neben der Selbstkontrolle auch von Hausärzt*innen oder den heimatnahen Gynäkolog*innen / Urolog*innen betreut werden. Alle männlichen Kinder und Erwachsene mit LS, die nicht auf eine Behandlung mit einem topischen Glukokortikoid der Klasse III oder IV ansprechen, sollten operiert werden um Symptombefreiheit zu erreichen. Alle Patient*innen mit therapierefraktärem LS und /oder Präkanzerosen oder Karzinomen der Vulva oder des Penis sollen von, auf anogenitale Hauterkrankungen spezialisierte, Fachärzt*innen nachuntersucht werden.

Jahrzehntelang herrschte die Meinung vor, dass der LS in der Pubertät abklingen würde, dies wird inzwischen in Frage gestellt. Die Remission von LS nach der Pubertät könnte hingegen eher durch eine frühzeitige erfolgreiche Behandlung als durch hormonelle Faktoren bedingt sein.^{438,439} Wenn in der Kindheit oder Pubertät eine Remission eingetreten ist, ist zumindest bei Frauen eine Nachsorge im Erwachsenenalter zu gewährleisten, um ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen.⁴⁴¹

12. Patientenschulung

Patient*innen mit LS sollen im Umgang mit der Erkrankung im täglichen Leben und in der sexuellen Gesundheit geschult und unterstützt werden.	↑↑	100%-Konsens (16/16) konsensbasiert
Patient*innen mit LS sollen auf Patientenorganisationen und deren Angebote aufmerksam gemacht werden.	↑↑	100%-Konsens (15/15) konsensbasiert
Patient*innen mit LS sollen über die Anatomie der betroffenen Lokalisationen geschult werden.	↑↑	100%-Konsens (16/16) konsensbasiert
Patient*innen mit LS sollen schriftliche Informationen oder Zugang zu Online-Informationen, wie beispielsweise Informationsbroschüren oder Flyer über die Erkrankung, angeboten bekommen.	↑↑	>75% Konsens (17/18) konsensbasiert
Patient*innen mit LS sollen zu Selbstuntersuchungen motiviert und angeleitet werden.	↑↑	100%-Konsens (16/16) konsensbasiert

Der LS ist eine chronische Krankheit, die zu erheblichen Komplikationen führen kann, die die Lebensqualität, die Sexualität und Partnerschaft beeinträchtigen. Es ist wichtig, dass Patient*innen ausführlich aufgeklärt werden, um ihre Erkrankung zu verstehen und effektiv behandeln zu können. Für einige Patient*innen erfüllen Patientenorganisationen diesen Bedarf; eine neue Entwicklung sind Patientenschulungsprogramme, die in Krankenhäusern angeboten werden. Wir empfehlen die folgenden Mindeststandards für die Patientenschulung:

Mindeststandard der Patientenschulung

Schulung und Informationsvermittlung ist für Patient*innen ggf. der Eltern mit LS wichtig und unverzichtbar. Dies sollte nicht nur bei der Diagnosestellung erfolgen, sondern auch während der Therapie und der Nachsorge, da die Erkrankung in unterschiedlichen Phasen verläuft und wiederholte Informationen dabei helfen dies zu verstehen.

- **Diagnose:** In der Regel wird die LS-Diagnose von Ärzt*innen anhand der Anamnese und der klinischen Untersuchung gestellt.
 - Bei der Untersuchung soll den Patient*innen die Möglichkeit geboten werden, ihr äußeres Genital mit den Untersucher*innen gemeinsam zu betrachten, entweder mittels Bildschirm oder Handspiegel. Es ist zu erläutern, welche klinischen Zeichen/Veränderungen durch den LS zu sehen sind und wo genau die topische Medikation aufgetragen werden soll.

- Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind Patient*innen oft überfordert und nicht in der Lage sich ausreichend zu konzentrieren, um sich alle Details zu merken. Es sollte jedoch immer erläutert werden, dass LS eine chronische entzündliche Hautkrankheit ist, die hauptsächlich den anogenitalen Bereich betrifft, nicht ansteckend ist und die Therapie der Wahl topische Glukokortikoide sind.
- Eventuelle Ängste bzw. Sorgen bezüglich Nebenwirkungen der Glukokortikoidtherapie sollen bei Diagnosestellung abgefragt werden und auf die Datenlage (gute Wirkung/geringe Nebenwirkungen) hingewiesen werden.
- Ein kurzfristiger Nachfolgetermin gibt den Patient*innen die Möglichkeit weitere Fragen zu stellen, die Wirksamkeit der Therapie zu überwachen und erhöht die Therapietreue. Es sollte den Patient*innen aktiv angeboten werden, eine Begleitperson (z.B. Partner*in) zum nächsten Termin mitzubringen. Dies speziell, wenn im Rahmen der Anamnese bereits schmerzhafter Geschlechtsverkehr kundgetan wurde.
- **Anatomie:** Die meisten Patient*innen wissen wenig über die anogenitale Anatomie. Um sich selbst richtig behandeln zu können müssen Patient*innen darüber informiert werden.
 - Patienten: Meist sind die Vorhaut, das Frenulum, die Glans penis und die Harnröhrenöffnung betroffen; in selteneren Fällen die Harnröhre. Es sollte erklärt werden, dass sich die Vorhaut und der Meatus verengen können, wodurch Probleme bei der Miktion und beim Geschlechtsverkehr entstehen können. Bilder können bei der Erläuterung helfen.
 - Patientinnen: Es sollte eine Zeichnung der Vulva verwendet werden, an der die anatomischen Strukturen wie die Labien, die Harnröhrenöffnung, die Klitoris und Klitorisvorhaut, der Introitus mit dem hymenalen Anteil, das Perineum und der Anus benannt werden; siehe Kapitel 3 der Leitlinie. Es sollte erklärt werden, dass die Klitoris von der Klitorisvorhaut bedeckt werden kann. Anhand der Zeichnung soll der Klitorisaufrbau erklärt werden und erklärt werden, dass der Großteil der Klitoris von außen nicht zu sehen ist. Es sollte erklärt werden, dass auch bei einer verdeckten Klitoris eine sexuelle Stimulation weiterhin möglich ist.
- **Symptome und klinisches Erscheinungsbild:** Patient*innen sollen über die Symptome und die klinischen Zeichen des LS informiert und aufgeklärt werden, ebenso über potenziell irritierende Faktoren wie Reinigungsgewohnheiten, Kleidung, sportliche Belastung wie Spinning etc., Miktion, Stuhlgang und Geschlechtsverkehr. Dabei ist es wichtig den Patient*innen folgendes zu erklären:
 - Die häufigsten anogenitalen Beschwerden sind Juckreiz bei Frauen und Schmerzen bei Männern.
 - Die Haut im anogenitalen Bereich kann sich bei LS verändern, z.B. weißlicher oder empfindlicher, erodiert, verdickt und/oder sklerotisch werden und kann bluten.
 - Miktion und Stuhlgang können schmerzhaft (reizend) sein. Das Spülen mit einer Wasserflasche während der Miktion verdünnt den Urin und kann so die Miktion angenehmer machen.
 - Es soll erklärt werden, dass LS den analen Bereich mit betreffen kann und dann auch dieser Bereich mit Topika behandelt werden soll.
 - Schmerzen beim Stuhlgang können auf Fissuren hinweisen. Auf weichen Stuhl soll geachtet werden und eventuell eine entsprechende Umstellung der Ernährung

vorgenommen werden. Obstipation soll vermieden werden. Die kurzfristige Einnahme von Magnesiumcitrat kann ebenso hilfreich sein wie orales Macrogol.

- Die anogenitale Haut kann vor der Miktion, dem Stuhlgang oder dem Duschen mit einer fetthaltigen Salbe, wie z.B. Vaseline geschützt werden.
 - Eine starke Tonisierung der Beckenbodenmuskulatur als Folge von Schmerzen kann die Miktion, den Stuhlgang und den Geschlechtsverkehr bei Frauen beeinträchtigen.
 - Das Vermeiden mechanischer Trigger wie enge Kleidung oder ein harter Fahrradsattel kann dazu beitragen Schmerzen zu reduzieren.
 - Es sollen schriftliche Informationen wie Informationsbroschüren von Patientenorganisationen und von spezialisierten Fachpersonen (Sexualtherapeut*innen, Psychotherapeut*innen) angeboten werden.
 - Auf die Informations-Webseiten von Patientenorganisationen soll hingewiesen werden.
- **Therapie:** Der LS scheint eher unter- als überbehandelt zu werden. Die Aufklärung und Schulung über die Anwendung von topischen Glukokortikoiden kann die Therapietreue fördern. Patient*innen sollen über folgendes informiert werden:
 - Topische Glukokortikoide der Klasse III oder IV (siehe Kapitel 7) sind die erste Wahl bei der Behandlung, um die Entzündung zu unterdrücken.
 - Die Behandlung mit topischen Glukokortikoiden soll langfristig erfolgen, eine einmalige oder nur kurzfristige Anwendung ist nicht ausreichend, da der LS üblicherweise chronisch verläuft.
 - Es soll darauf hingewiesen werden, dass die Warnhinweise in den Arzneimittelinformationen nicht immer für den LS zutreffen.
 - Eine halbe Fingerkuppe eines topischen Glukokortikoids der Klasse III oder IV ist ausreichend und soll auf alle betroffenen Stellen aufgetragen werden.
 - Die zusätzliche Anwendung von fetthaltigen Salben ist insbesondere bei Frauen notwendig, um die Haut zu schützen (so oft wie gewünscht, aber mindestens einmal täglich). Es sollte erklärt werden, dass es verschiedene Hautpflegeprodukte gibt und die Patient*innen selbst herausfinden können, welche für sie besonders angenehm sind.
 - **Selbstuntersuchung des anogenitalen Bereiches:** Patient*innen sollen gesunde von erkrankter Haut unterscheiden können und dementsprechend über folgendes informiert werden:
 - Regelmäßige Selbstinspektion der anogenitalen Haut ist empfehlenswert, gegebenenfalls unter Verwendung eines Handspiegels oder durch Fotodokumentation, um eventuelle Veränderungen zu erkennen. Ärzt*innen sollen konsultiert werden, wenn verdächtige Veränderungen bemerkt werden (wie Wunden/Ulzerationen, die trotz Therapie nicht heilen, oder verdickte Haut, die sich nicht löst).
 - **Lebensqualität (QoL):** Genitaler LS kann die Lebensqualität beeinträchtigen und den Alltag, wie Arbeit, soziale Aktivitäten, Partnerschaft oder Sexualität beeinflussen. Daher soll eruiert werden, ob Probleme im täglichen Leben vorliegen, idealerweise mit folgender Einführung:
 - "Wir wissen von anderen Patient*innen und von Studien, dass der LS Probleme im alltäglichen Leben verursachen und die Lebensqualität reduzieren kann. Gibt es Dinge,

die Sie fragen oder besprechen möchten? Zum Beispiel Stimmungsschwankungen, Schlafprobleme, Ängste, Depressionen, suizidale Gedanken?"

- "Hat Ihr*e Partner*in Fragen/Sorgen?"
- „Viele Betroffene profitieren von zusätzlicher Betreuung durch Psychotherapeut*innen oder Sexualtherapeut*innen, eine Überweisung an eine entsprechende Fachperson wäre auch für Sie möglich.“
- **Sexualität/sexuelle Gesundheit:** LS kann die Sexualität aufgrund der Lokalisation im anogenitalen Bereich beeinflussen. Daher ist es wichtig sich bei Patient*innen zu erkundigen, ob sie Probleme und/oder Schmerzen im Sexualleben haben.

Über folgendes sollte aufgeklärt werden

Frauen:

- Die kleinen Labien können kleiner / kürzer werden, verschmelzen oder gänzlich verschwinden; die Klitorisvorhaut kann die Klitoris bedecken und verkleben. Diese Veränderungen können zu einem verengten Introitus führen, wodurch der Geschlechtsverkehr schmerzhaft oder unmöglich werden kann. Dies trifft vor allem bei unbehandeltem oder bereits fortgeschrittenem LS zu. Bei Frühformen und korrekter Behandlung können diese Veränderungen oft vermieden werden
- Schmerzhafter Geschlechtsverkehr sollte vermieden werden; sexuelles Verlangen und Erregung/Lubrikation sowie Entspannung der Beckenbodenmuskulatur sind wichtige Faktoren eines genussvollen Sexuallebens.
- Gleitmittel - vorzugsweise hypoallergen, zum Beispiel auf Silikon- oder Erdölbasis (weißes weiches Paraffin, Vaseline, Glycerin) oder eine Änderung der Koitus-Position können helfen. Emollientien, die Vaseline enthalten, können jedoch die Zuverlässigkeit von Kondomen aus Latex reduzieren und sollten bei Anwendung derselben vermieden werden.
- Veränderungen der Labien oder Verklebungen der Klitorisvorhaut verursachen keine direkten Probleme beim Erreichen des Orgasmus, können jedoch aufgrund von Angst und/oder Schmerzen die Erregung reduzieren und so zu Orgasmusproblemen führen, sowie unter Umständen auch die Lust auf Sexualität reduzieren. Ein flacher Vibrator kann für eine sanfte externe Stimulation zur Förderung der Blutzirkulation im Bereich der Vulva hilfreich sein.
- Wiederholter schmerzhafter Geschlechtsverkehr stellt ein Risiko für eine Sensibilisierung/Hypersensibilität der Vulva sowie für eine Hypertonie der Beckenbodenmuskulatur dar.
- Es gibt bisher wenig Evidenz dafür, ob das regelmäßige Dehnen des Introitus (mit den Fingern, Dilatoren oder vaginal aufnehmende sexuelle Aktivitäten LS verschlechtern kann (Koebner-Phänomen) oder aber einer Verengung des Introitus langfristig vorbeugen kann.
- Eine Alternative bei schmerzhaftem Geschlechtsverkehr ist der nicht-penetrierende Geschlechtsverkehr. Frauen (und ihre Partner*innen) sollen bestärkt werden, die Entscheidung treffen zu können, auf penetrativen Geschlechtsverkehr zu verzichten. Wenn Schuldgefühle oder Scham diese Entscheidung verhindern, soll auf die

Möglichkeit einer Beratung durch Sexualtherapeut*innen oder Psychotherapeut:innen hingewiesen werden.

- Chirurgische Eingriffe sind indiziert, wenn Strukturen verklebt/fusioniert sind oder wenn durch eine Introitusverengung erhebliche Probleme verursacht werden. LS bei Frauen kann durch eine Operation nicht geheilt werden, aber durch eine Introitusverengung kann möglicherweise vaginal aufnehmende Sexualität wieder ermöglicht werden. Auf eine Fortsetzung der topischen Therapie nach einem operativen Eingriff ist zu achten, um frühzeitige Rezidive der Stenose zu verhindern.

Männer:

- Die Reibung von Vorhaut, Glans penis und Harnröhrenöffnung kann während manueller, oraler und penetrierender Sexualität schmerzhaft werden. Eine Ejakulation kann irritierend sein, wenn die Harnröhre von LS betroffen ist. Gleitmittel und/oder Kondome können helfen. Gleitmittel/Emollientien die Vaseline enthalten können jedoch die Zuverlässigkeit von Kondomen aus Latex reduzieren. Latexfreie Kondome aus Polyurethan werden in ihrer Funktion durch Fette und Öle nicht beeinträchtigt.
- Urin wird als relevanter Triggerfaktor für den LS angesehen, daher wird Männern empfohlen den letzten Urintropfen nach der Miktions sorgfältig zu entfernen und bei Bedarf die Haut vor und nach der Miktions mit fetthaltigen Emollientien zu schützen.
- Chirurgische Eingriffe wie eine Zirkumzision werden empfohlen, wenn die topische Behandlung fehlschlägt und es zu einer Verengung der Vorhaut kommt. Dies muss mit spezialisierten Ärzt*innen besprochen werden.
- Es sollte nach dem Wunsch nach weiterer Unterstützung oder einer Überweisung an Sexualtherapeut*innen oder Psychotherapeut*innen gefragt werden.
- **Überweisung:** Aufgrund der Auswirkungen des LS auf die Lebensqualität und die Sexualität sollen Patient*innen (und deren Partner*innen) über die Möglichkeit der Beratung/Behandlung durch Spezialist*innen wie Psychotherapeut*innen (bei Problemen wie Scham, Schuldgefühlen, Depressionen), Sexualtherapeut*innen, (bei sexuellen Problemen) oder Beckenbodenphysiotherapeut*innen (bei erhöhtem Beckenbodentonus) informiert werden
- Patient*innen sollten einfachen Zugang zu einer Liste von Ärzt*innen haben, die mit LS vertraut sind. Kostenlose Kontaktdaten im Internet sollten allen Patient*innen zur Verfügung gestellt werden

Websites

www.lichensclerosus.ch

www.lichensclerosus.org

Lichen sclerosus Patienten Organisationen

Österreich: www.lichensclerosus.at

Deutschland: www.lichensclerosus-deutschland.de/home

www.verein-lichensclerosus.de

Schweiz: www.lichensclerosus.ch

13. Interdisziplinäres Management

Überweisungen zu weiteren Fachkräften sollen z.B. in folgenden Situationen erfolgen: • wenn nach adäquater Behandlung keine ausreichende Verbesserung der klinischen Zeichen und / oder der Symptome festgestellt wird; • wenn Komplikationen auftreten, die spezialisierte Ansätze erfordern, etwa funktionelle Beeinträchtigungen, die eine chirurgische Behandlung erfordern, oder chronische Schmerzsyndrome, die von Schmerztherapeut*innen betreut werden müssen; • wenn psychologische Unterstützung benötigt wird; • wenn sexualtherapeutische Unterstützung benötigt wird und • wenn die Transition von Jugendlichen in die Erwachsenenmedizin indiziert ist.		100% Konsens (16/16) konsensbasiert
--	---	--

Überweisungen zu anderen Fachrichtungen und LS-Expert*innen

LS betrifft sowohl die Haut als auch die anogenitale Schleimhaut bei Männern und Frauen, Erwachsenen und Kindern. Aufgrund der Beteiligung des Anogenitalbereiches, der Chronizität der Erkrankung und der möglichen Komplikationen kann LS einen erheblichen Einfluss auf die körperliche und psychische Gesundheit haben.^{171,442-445} Die Betreuung von Patient*innen mit LS wird daher von Allgemeinmediziner*innen, Kinderärzt*innen, Dermatolog*innen, Gynäkolog*innen, Urolog*innen, Kinderchirurg*innen, Psychotherapeut*innen, Sexualtherapeut*innen und Physiotherapeut*innen geteilt. Jedoch sind nicht alle Ärzt*innen und Therapeut*innen gleichermaßen mit LS und dessen Komplikationen vertraut. Ein multidisziplinärer Ansatz ist erforderlich, um eine angemessene Betreuung zu gewährleisten. Eine Überweisung wird empfohlen:

- wenn Ärzt*innen bzw. Therapeut*innen nicht mit entzündlichen anogenitalen Erkrankungen wie LS vertraut sind,
- wenn nach angemessener Behandlung keine ausreichende Verbesserung der klinischen Zeichen und / oder der Symptome festgestellt wird,
- wenn Komplikationen auftreten, die andere Fachgebiete betreffen, z. B. Patient*innen, die von Dermatolog*innen gesehen werden und eine spezialisierte chirurgische Intervention aufgrund von Anal-, Meatus-, Harnröhren- oder Introitusverengungen bzw. Strikturen benötigen, oder Patient*innen, die von Urolog*innen bzw. Gynäkolog*innen gesehen werden und keine angemessene topische Behandlung für den LS erhalten haben, können an andere Fachdisziplinen überwiesen werden,
- wenn ein Übergang zur Erwachsenenmedizin erforderlich ist,
- wenn psychologische und/oder sexualtherapeutische Unterstützung benötigt wird bzw. sinnvoll erscheint.
- wenn eine spezialisierte physiotherapeutische Behandlung des Beckenbodens angezeigt ist, beispielsweise bei funktionellen Entleerungsstörungen von Blase und Darm sowie myofaszialen Schmerzen

Bedarf an interdisziplinären Kliniken/Zentren

Interdisziplinäre Kliniken, die eine Betreuung von Patient*innen mit anogenitalem LS anbieten, existieren in mehreren Ländern, zum Beispiel in den Niederlanden, Dänemark und im Vereinigten Königreich (<https://bssvd.org/>).⁴⁴⁶ In diesen Kliniken werden die Patient*innen von Ärzt*innen aus verschiedenen Fachrichtungen gleichzeitig gesehen. Interdisziplinäre Kliniken/Zentren sind jedoch in der Regel kostspielig und sollten daher besonderen Umständen vorbehalten bleiben.

Für interdisziplinäre Kliniken/Zentren spricht eine umfassendere Betreuung/Therapie, a) indem die Möglichkeit besteht, potenzielle Behandlungsoptionen zu diskutieren, falls die Erkrankung zu Komplikationen wie Verengungen, Strikturen oder Karzinomen führt oder bereits geführt hat, und b) indem die Möglichkeit besteht, den Patient*innen zusammengefasste interdisziplinäre, u.U. weniger widersprüchliche Informationen bereitzustellen. Infolgedessen könnten sie sogar eher kosteneffektiv sein. Wir sehen den Bedarf an interdisziplinären Kliniken/Zentren in folgenden Situationen: zur Diskussion der Diagnose, des therapeutischen Ansatzes und der Nachsorge:

- wenn trotz scheinbar optimaler Behandlung keine angemessene Verbesserung eintritt,
- wenn spezielle Themen wie sexueller Missbrauch im Raum stehen,
- wenn Komplikationen wie Strikturen auftreten, die Probleme bei der Miktion oder bei sexuellen Aktivitäten verursachen,
- wenn die Entwicklung von Karzinomen wahrscheinlich ist, bzw. es bereits zu prämaligen oder malignen Veränderungen gekommen ist,
- wenn die Transition von Jugendlichen in die Erwachsenenmedizin indiziert ist.

Idealerweise werden Patient*innen in diesen besonderen Situationen in einer interdisziplinären Klinik/Zentrum betreut. Wenn dies jedoch aufgrund lokaler Gegebenheiten nicht möglich ist, ist eine zielgerichtete interdisziplinäre Überweisung zu erfolgen.

14. Verbesserung der Patientenversorgung

Das Bewusstsein für LS soll bei medizinischem Fachpersonal und in der allgemeinen Bevölkerung geschärft werden.	↑↑	100% Konsens (16/16) konsensbasiert
Ärzt*innen sollen die klinischen Zeichen und die Symptome des LS dokumentieren, idealerweise ein Foto machen und bei Überweisungen und im Rahmen der Transition diese Befunde weiterleiten.	↑↑	100% Konsens (16/16) konsensbasiert

Aktuelle Situation:

Patient*innen mit LS erfahren große Unterschiede in ihrer Versorgung:

Einige Patient*innen werden in den ambulanten Abteilungen für Gynäkologie, Dermatologie oder Urologie in Krankenhäusern behandelt, die möglicherweise auf LS spezialisiert sind, andere werden von niedergelassenen Gynäkolog*innen, Dermatolog*innen oder Urolog*innen gesehen, die zum Teil ebenfalls auf LS spezialisiert sind und wieder andere werden von Hausärzt*innen behandelt.

Viele Ärzt*innen kennen die Krankheit jedoch nicht oder verfügen nicht über ausreichende Kenntnisse in der Behandlung des LS. Dadurch kommt es zu Verzögerungen bei der Diagnosestellung, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und Komplikationen von LS (Narbenbildung / Karzinomentwicklung) führen können. Dieser Mangel an Wissen erzeugt auch Unsicherheit und Angst bei den Patient*innen.

Der einfachere Zugang zu Ärzt*innen, die auf LS spezialisiert sind, würde dazu beitragen, die Krankheit frühzeitig zu diagnostizieren und den Patient*innen helfen, die Krankheit besser zu verstehen und zu behandeln, was auch die Therapietreue verbessert.

Schlussfolgerungen

Aufklärung & Bildung:

Die allgemeine Bevölkerung soll über die Existenz von LS aufgeklärt werden, um klinische Zeichen und Symptome frühzeitig zu erkennen, damit LS so früh wie möglich behandelt werden kann.

Ärzt*innen sollen bezüglich des LS geschult werden. Im Zweifelsfall sollen Patient*innen an Spezialist*innen für LS überwiesen werden. Die Erkennung und Behandlung der Erkrankungen der Vulva inklusive LS sollte integrativer Bestandteil bereits in der Facharztausbildung für Dermatologie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Urologie sowie Pädiatrie sein.

Fachärzt*innen sollen klinische Zeichen und Symptome detailliert dokumentieren, idealerweise zu Beginn ein Foto anfertigen und Kolleg*innen über ihre Befunde informieren, um eine adäquate Versorgung zu gewährleisten. Dies ist auch von besonderer Bedeutung im Rahmen der Transition von Jugendlichen mit LS in die Erwachsenenmedizin.

Lange Wartezeiten bei LS-Spezialist*innen könnten durch die Schulung von Hausärzt*innen und niedergelassene Fachärzt*innen überbrückt werden, so dass der LS früher diagnostiziert wird und eine adäquate Behandlung eingeleitet wird.

Die ideale Situation wären ein interdisziplinäres Team oder LS-Zentren mit einem Team von Spezialist*innen, einschließlich Gynäkolog*innen, Dermatolog*innen, Urolog*innen, Kinderchirurg*innen, Physiotherapeut*innen, Psychotherapeut*innen und Sexualtherapeut*innen, je nach individuellem Bedarf der Patient*innen, um eine individuelle Beratung und Betreuung zu ermöglichen.

Ein praxisrelevanter Limitationsfaktor betrifft allerdings die strukturellen und personellen Bedingungen im Versorgungsalltag. Trotz des Anspruchs an eine leitliniengerechte, patientenzentrierte Betreuung fehlt es häufig an Zeit, Personal und finanziellem Ausgleich. Spezialisierte Angebote wie Vulvasprechstunden werden teils aus Rentabilitätsgründen nicht aufgebaut oder wieder abgebaut. Auch die Einbindung speziell geschulter Fachkräfte ist oft schwierig umsetzbar. Diese strukturellen Barrieren können die praktische Umsetzung der Leitlinie erheblich einschränken und sollten bei der Interpretation der Empfehlungen berücksichtigt werden.

Bedarf: Studien, die die Auswirkungen der Betreuung durch Spezialist*innen vs. Nicht-Spezialist*innen bewerten; die Auswirkungen interdisziplinärer Kliniken auf die Versorgung und wirtschaftliche Implikationen.

Interdisziplinäres Team: Gynäkologie, Dermatologie, Urologie, Kinderchirurgie, spezialisierte Pathologie / Dermatopathologie, Allgemeinmedizin, Psychotherapie / Sexologie, spezialisierte Physiotherapie für den Beckenboden.

VIII. Limitationen der Leitlinie

Das Ziel dieser Leitlinie war es, ein umfassendes, evidenzbasiertes Update zu allen relevanten Aspekten der Versorgung von Patienten mit LS bereitzustellen – mit einem klaren Fokus auf die praktische Anwendbarkeit für Kliniker*innen und medizinisches Fachpersonal. Dabei wurde besonderer Wert auf die Integration aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und bewährter klinischer Verfahren gelegt, um den Betroffenen eine bestmögliche Versorgung zu gewährleisten. Sowohl für die Entwicklung der europäischen EuroGuiDerm Guideline on lichen sclerosus^{1,2} als auch für die deutschsprachige Adaptierung wurde eine interdisziplinäre Leitlinienentwicklungsgruppe (Guideline Development Group, GDG) zusammengestellt, die aus erfahrenen klinischen und methodischen Expert*innen und die wertvolle Perspektive von Patientenvertretern bestanden.

Ein wesentlicher methodischer Limitationsfaktor ist das derzeitige Fehlen einer ausreichenden Anzahl randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) zur Behandlung von LS, was die Evidenzbasis in einigen Bereichen einschränkt. Nichtsdestotrotz bleiben topische Glukokortikoide weiterhin der Goldstandard der Therapie, wobei in den letzten Jahren ein zunehmendes wissenschaftliches und klinisches Interesse an LS zu beobachten ist. Neue vielversprechende Therapieansätze werden kontinuierlich entwickelt und könnten das Behandlungsspektrum in naher Zukunft erweitern.

Dies bedeutet zugleich, dass diese Leitlinie möglicherweise rascher aktualisiert werden muss, um den dynamischen Fortschritten in Forschung und Praxis gerecht zu werden – eine Entwicklung, die letztlich den Betroffenen zugutekommt und die Versorgung weiter verbessern wird.

Des Weiteren gilt zu beachten, dass die Evidenzgrundlage dieser Leitlinie von der europäischen EuroGuiDerm Guideline on lichen sclerosus^{1,2} stammt, welche 2023 veröffentlicht wurde. Die systematische Suche nach Evidenz stammt vom September 2021. Ein Update des systematischen Reviews wurde nicht durchgeführt. Im Hintergrundtext wird jedoch auch zum Teil auf neuere Studien eingegangen, die im Evidenzbericht nicht enthalten sind, da sie bei der systematischen Suche 2021 noch nicht veröffentlicht waren.

Ein praxisrelevanter Limitationsfaktor betrifft die strukturellen und personellen Bedingungen im Versorgungsalltag. Trotz des Anspruchs an eine leitliniengerechte, patientenzentrierte Betreuung fehlt es häufig an Zeit, Personal und finanziellem Ausgleich. Spezialisierte Angebote wie Vulvasprechstunden werden teils aus Rentabilitätsgründen nicht aufgebaut oder wieder abgebaut. Auch die Einbindung speziell geschulter Fachkräfte ist oft schwierig umsetzbar. Diese strukturellen Barrieren können die praktische Umsetzung der Leitlinie erheblich einschränken und sollten bei der Interpretation der Empfehlungen berücksichtigt werden.

IX. Forschungsbedarf

Der folgende Abschnitt stammt aus der europäischen EuroGuiDerm guideline on lichen sclerosus^{1,2}, die für die vorliegende deutschsprachige Leitlinie als Adaptierungsgrundlage genutzt wurde. In der europäischen Leitlinie ist ein Kapitel mit dem Titel “Future research” enthalten, welches folgenden Text beinhaltet:

In a James Lind Alliance Priority Setting Partnership physicians and patient representatives determined the “Top 10 uncertainties” to be addressed in future research.⁴⁴⁷ The list below is based on identified uncertainties and is complemented by additional important research questions.

Important research questions:

Diagnosis

- What is the best way to diagnose lichen sclerosis?
- On what criteria should the diagnosis be based upon?

Pathophysiology

- What is the precise pathomechanism in LS?
- Is LS an autoimmune disease?^{175,448}
- Developments of *in vivo* and *in vitro* models of LS (such as already available for psoriasis⁴⁴⁹ or atopic dermatitis⁴⁵⁰) are needed for translational research.
 - Such models could be crucial to deepen the understanding of the disease mechanisms in LS and to identify novel therapeutic targets.
- What are the pathophysiological similarities and differences between LS and lichen planus?
 - Why do some patients have an overlap between LS and lichen planus?
 - Does overlap between LS and LP exist or has an individual patient only one disease, how to define overlap between LS and LP?
 - Will anti-inflammatory treatments investigated for lichen planus (e.g. apremilast, JAK inhibitors or anti-IL-17 antibodies, see Chapter 10) and morphea (clinical trial using Dupilumab) be candidates for the treatment of LS?

Risk factors

- What are potential risk factors or triggers for LS?¹⁷ (see also chapter 6)
 - Can their avoidance prevent the development or progression of the disease?
 - Is there a link between microbiota and LS?⁴⁵¹

Genetics

- Genetic sequencing studies are needed to determine if there is a genetic link

Gender and age differences

- Is the pathomechanism of LS the same in men and women, children and adults?
- Can treatment recommendations be adopted from one sex to another and from adults to children?^{184,452}

Cancer

- Why is LS associated with an increased risk of genital cancer?
 - How to detect LS patients with increased cancer risk?
 - What are predisposing factors for the development of genital carcinomas in LS patients?
 - Are there reliable early clinical indicators that suggest the development of cancer in LS patients?
 - Are there early features, e.g. histopathological and detectable precursor markers (e.g. p53, Ki-67) for malignant transformation?^{453,454}
 - How can the risk of genital cancer development be decreased in genital LS?
 - Can adequate therapy reduce the risk of cancer development in LS patients?²⁹

Course of LS

- How to avoid anatomical changes, which often lead to a poor sexual life and have an high impact on quality of life

- Are there distinct patterns of LS or is there only one “LS”? E.g. are hypertrophic variants, genital / extragenital LS / scarring / non-scarring LS all the same disease?
- How often does LS in children (boys and girls) persist in adulthood?
- Should all children with LS be followed up in adulthood and for how long?
- Does it make sense to stage LS and is there a histological and clinical correlation of the changes?⁴⁵⁵ Or is it better to just describe the clinical changes and their progression in a defined and systematic manner, as outlined in Kirtschig & Cooper p.26, Figure 5.1.⁶⁸ and Meuli 1994 describing the progression of penile changes.⁸¹

Treatment

- More randomized controlled trials are needed to determine if new treatment options are effective and in whom. This concerns in particular the following treatment options:
 - Oral Doxycycline (see chapter triggering factors and chapter 8.8))
 - Adipose tissue stromal vascular fraction²⁸⁸
 - Energy-based modalities such as the fractional CO2 laser treatment (see chapter 9.6)
 - Treatment with Polydeoxyribonucleotide⁴⁵⁶
 - Platelet rich plasma⁴⁵⁷ (see also chapter 9.3)
 - Photodynamic therapy (see chapter 9.5)
 - High intensity focused ultrasound
 - Hyaluronic acid applications / combined with oxygen.⁴⁵⁸
 - Biologics (e.g. TNF alpha inhibitors) and small molecules (e.g. Apremilast (Phosphodiesterase-4-Inhibitor), Janus kinase inhibitors, topical JAK inhibitors, Dupilumab anti-IL-4/ IL-13, Tralokinumab anti-IL-13, Nemolizumab IL-31RA, Rituximab anti-CD 20, anti-IL-17, anti-IL-31) which might possibly interfere with the pathophysiology of LS (see chapter 9.8)
 - Cold atmospheric pressure plasma.^{185,459} Are there key mediators that could potentially be targeted therapeutically?¹⁷⁵
 - When, in whom and what surgical treatments should be offered for LS?
 - Is it necessary to continue treatment for patients with LS who do not have any symptoms and/or signs of disease activity?
- A randomised controlled trial is underway that addresses this question
<https://www.fundingawards.nihr.ac.uk/award/NIHR135121>
- MC2 Therapeutics has patented and initiated development of drug candidates for chronic kidney disease associated pruritus (stages 3-5) and lichen sclerosus. The pathogenesis of genital LS is possibly driven by chronic urine exposure leading to nerve changes and skin damage caused by carbamylation. A leading drug candidate is an effective isocyanate scavenger demonstrating >90 % inhibition of protein carbamylation and counteracting the morphological skin changes induced by carbamylation. This may offer new treatment approaches.
https://www.prnewswire.com/news-releases/mc2-therapeutics-announces-breakthrough-discovery-with-the-potential-to-help-millions-of-people-suffering-from-urea-associated-skin-diseases-301615674.html?tc=eml_cleartime.
 - What role does complementary therapy play in LS? Many forms of alternative medicine are offered to patients, however, they are usually not well investigated and must not replace gold standard treatment. Aromatherapy, using e.g. essential oils and other aroma compounds, is such an attempt, however, there are no studies available that support its benefit in the treatment of LS. Well-designed studies are needed.

Core outcome set

- There is a lack of standardised, mandatory outcomes that are recorded by all clinical trials and therefore trial results are not comparable in meta-analyses. The development of a core outcome set (COS) has been initiated⁴⁴⁷. Outcomes consist of 'domains' (what to measure) and 'instruments' (how to measure). Consensus was met in 2022 for the domains 'quality of life – LS specific', 'symptoms' and 'clinical (visible) signs', this needs to be further developed.⁴⁶⁰
- www.nottingham.ac.uk/go/CORALS

Patient care

- When do we need an interdisciplinary approach in the care of LS? (see also chapter 15)
- How to organize the transition of affected children to adult medicine after puberty⁴⁵²?
- How to reduce the diagnostic delay in LS¹⁶⁴?
- Awareness: How to best inform patients, clinicians and nursing staff about LS?

X. Informationen zu dieser Leitlinie

a. Projektdaten

Tabelle 6: Projektdaten – Übersicht

Titel der Leitlinie:	Lichen sclerosus
Art der Anmeldung:	x neue Leitlinie ☐ Upgrade oder ☐ Update von AWMF-Register-Nr.: ☐ partiell ☐ komplett ☐ Living Guideline
Geplante S-Klasse:	☐ S1 ☐ S2e ☐ S2k x S3
Anmeldedatum:	11.02.2022
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	30.06.2025
Gründe für die Themenwahl:	Adaptierung der europäischen S3 Lichen sclerosus guideline
Zielorientierung der Leitlinie:	Verbesserung der Versorgung der Patient*innen durch Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie und Optimierung der Kenntnisse der behandelnden Ärzt*innen bezüglich Krankheitsbild, Komorbidität, Diagnostik, Therapie, Nachsorge
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	006-052 Phimose und Paraphimose 013-063 Analer Pruritus
Anmelder*in (Person):	Prof. Dr. Alexander Nast
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG) Deutsche Gesellschaft f. Gynäkologie u. Geburtshilfe e.V. (DGOG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	• Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) • Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DKG) • Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) • Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie e.V. (DGPRÄC)

	• Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	• Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD) • Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) • Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) • Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) • Physio Deutschland – Deutscher Verband für Physiotherapie e.V. • Verein Lichen Sclerosus Schweiz (Pat.vertretung) • Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der DGU • Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie der DGGG • Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie der DDG
Anmerkung Fachgesellschaften:	Desweiteren waren die Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft (DGSMTW), die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) sowie die Patientenorganisation Lichen Sclerosus Deutschland angefragt Vertreter*innen zu nominieren. Die genannten Organisationen lehnten eine Beteiligung an der Leitlinie jedoch ab.
Ansprechpartner*in (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann Campus Charité Mitte Charitéplatz 1 10117 Berlin gm@derma.de
Leitlinienkoordination (Name):	PD Dr. Gudula Kirtschig Prof. Dr. Linn Wölber Prof. Dr. Andreas Günthert
Versorgungsbereich	x ambulant x stationär x teilstationär x Prävention x Früherkennung x Diagnostik x Therapie ☐ Rehabilitation x primärärztliche Versorgung x spezialärztliche Versorgung
Patienten*innenzielgruppe	x Erwachsene x Kinder/Jugendliche
Adressat*innen der Leitlinie (Anwender*innenzielgruppe):	Behandler*innen im stationären und ambulanten Bereich die Patient*innen mit Lichen sclerosus betreuen (Dermatolog*innen, Gynäkolog*innen, Urolog*innen, Koloproktolog*innen, Allgemeinmediziner*innen, Pädiater*innen, Kinderchirurg*innen, Sexualtherapeut*innen, Physiotherapeut*innen)
Geplante Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	• Anpassung der europäischen S3-Leitlinie an den deutschen Sprachraum • Durchführung einer systematischen Literaturrecherche bzgl. therapeutischer Fragestellungen, Bewertung der Qualität der ermittelten Studien • Restliche Fragestellungen werden konsensbasiert erarbeitet • Die Konsentierung (Online-Vorabstimmung und Konsensuskonferenz mit neutraler Moderation durch AWMF-Leitlinienberater*in) erfolgt in einer repräsentativen Expertengruppe, deren Mitglieder von den entsprechenden Fachgesellschaften, Berufsverbänden oder Patientenorganisationen nominiert wurden.

b. Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 7: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe

Vertretung (Name)	Institut und Ort	Fachgesellschaft
Expertenkommission		
PD Dr. Gudula Kirtschig	Medbase Health Centre Frauenfeld	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Alexander Kreuter	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, HELIOS St. Elisabeth Hospital Oberhausen	
Prof. Dr. Regina Renner	Hautarztpraxis Esslingen	
Prof. Dr. Claudia Günther	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden	
Prof. Dr. Linn Wölber	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Dysplasiezentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
Prof. Dr. Andreas Günther*	Gynäkologisches Tumorzentrum St. Anna	
Dr. Bartosz Malisiewicz	Main Medic.All, Praxis	Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)
Stellvertreter: Dr. Jan Ter-Nedden	Dermatopathologisches und Pathologisches Einsendelabor	
Dr. Felix Neis	Universitätsklinikum Tübingen	Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)
Stellvertreterin: Dr. Anne-Rose Schardt	Gemeinschaftspraxis Ihre Frauenärztinnen im Taunusstein	
Prof. Dr. Gerda Trutnovsky	Meduni Graz Univ- Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
Stellvertreterin: Dr. Alexandra Ciresa-König	Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Med. Universität, Innsbruck	
Prof. Dr. Andreas Günther*	Gynäkologisches Tumorzentrum St. Anna	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Dr. Martin Promm	Barmherzige Brüder Regensburg Klinik für Kinderurologie	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)
Stellvertreter: Prof. Dr. Raimund Stein**	Universitätsklinikum Mannheim	
PD Dr Gerhard Weyandt	Klinikum Bayreuth	Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK)
Dr. med. Susanne Fricke-Otto	Pädiatrischen Endokrinologie und Diabetologie, Kindernotaufnahme, Kinderschutzteam Helios-Klinikum Krefeld	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
PD Dr. Dan mon O'Dey	Luisenhospital Aachen/ Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Handchirurgie, Zentrum für Rekonstruktive Chirurgie weiblicher Geschlechtsmerkmale	Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC)

Dr. Karl Becker	Kinderchirurgische Praxis Bonn	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
Prof. Dr. Raimund Stein	Universitätsklinikum Mannheim	Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der DGU
Dr. Christine Hirchenhain	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden	Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie der DGGG
Prof. Dr. Hagen Ott	MUC-iSPZ Hauner, LMU Zentrum für Entwicklung und komplex chronisch kranke Kinder, Ludwig-Maximilian-Universität München	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie der DDG
Dr. Ines Schweizer	Praxis für Sexual- und Psychotherapie, Luzern	Sexualtherapie
Agnes Wand	Alice-Salomon-Hochschule Berlin	Physio Deutschland – Deutscher Verband für Physiotherapie e.V.
Patient*innenvertretung		
Bettina Fischer		Verein Lichen sclerosus Schweiz
Narayani Helga Köllmann		
Methodiker*innen***		
Dr. Maria Kinberger	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence based Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin	
PD Dr. Ricardo N. Werner	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence based Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin	
Stellvertreter*innen, erhielten dann ein Stimmrecht, wenn der/die jeweilige Hauptnominierte nicht anwesend war oder nicht abgestimmt hat *doppeltes Stimmrecht, da sowohl von DGGG als auch von SGGG nominiert **eigenes Stimmrecht für den Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der DGU ***Methodiker*innen hatten kein Stimmrecht Desweiteren waren die Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft (DGSMTW), die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) sowie die Patientenorganisation Lichen Sclerosus Deutschland angefragt Vertreter*innen zu nominieren. Die genannten Organisationen lehnten eine Beteiligung an der Leitlinie jedoch ab.		

c. Referenzen

1. Kirtschig G, Kinberger M, Kreuter A, et al. EuroGuiderm guideline on lichen sclerosus-introduction into lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 2024;38(10):1850-1873. doi:10.1111/jdv.20082
2. Kirtschig G, Kinberger M, Kreuter A, et al. EuroGuiderm guideline on lichen sclerosus-Treatment of lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 2024;38(10):1874-1909. doi:10.1111/jdv.20083
3. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2014;108(7):413-20. GRADE Leitlinien: 14. Von der Evidenz zur Empfehlung: Die Bedeutung und Darstellung von Empfehlungen. doi:10.1016/j.zefq.2014.08.003
4. Krapf JM, Smith AB, Cigna ST, Goldstein AT. Presenting Symptoms and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus in Premenopausal Women: A Cross-Sectional Study. *J Low Genit Tract Dis*. Jul 1 2022;26(3):271-275. doi:10.1097/lgt.0000000000000679
5. Christmann-Schmid C, Hediger M, Gröger S, Krebs J, Günthert AR. Vulvar lichen sclerosus in women is associated with lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J*. Feb 2018;29(2):217-221. doi:10.1007/s00192-017-3358-8
6. Green C, Guest J, Ngu W. Long-term follow-up of women with genital lichen sclerosus. *Menopause Int*. Mar 2013;19(1):28-29. doi:10.1177/1754045312472861
7. Balasubramaniam P, Lewis FM. Long-term follow-up of patients with lichen sclerosus: does it really happen? *J Obstet Gynaecol*. Apr 2007;27(3):282. doi:10.1080/01443610701251539
8. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol*. Jun 2004;140(6):702-6. doi:10.1001/archderm.140.6.702
9. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet*. May 22 1999;353(9166):1777-83. doi:10.1016/s0140-6736(98)08228-2
10. Arnold S, Fernando S, Rees S. Living with vulval lichen sclerosus: a qualitative interview study. *Br J Dermatol*. Dec 2022;187(6):909-918. doi:10.1111/bjd.21777
11. Ranum A, Pearson DR. The impact of genital lichen sclerosus and lichen planus on quality of life: A review. *Int J Womens Dermatol*. Oct 2022;8(3):e042. doi:10.1097/jw9.0000000000000042
12. Commission E, Research D-Gf, Innovation, et al. *Scoping study on evidence to tackle high-burden under-researched medical conditions : discussion paper*. Publications Office of the European Union; 2023.
13. Sahn EE, Bluestein EL, Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *Pediatr Dermatol*. Jun 1994;11(2):160-3. doi:10.1111/j.1525-1470.1994.tb00572.x
14. Aslanian FM, Marques MT, Matos HJ, et al. HLA markers in familial Lichen sclerosus. *J Dtsch Dermatol Ges*. Oct 2006;4(10):842-7. doi:10.1111/j.1610-0387.2006.06087.x
15. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao XH, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep 2010;24(9):1031-4. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03572.x
16. Higgins CA, Cruickshank ME. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus. *J Obstet Gynaecol*. Apr 2012;32(3):271-5. doi:10.3109/01443615.2011.649320
17. Virgili A, Borghi A, Cazzaniga S, et al. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosus: Data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Apr 2017;31(4):699-704. doi:10.1111/jdv.13867
18. Kirtschig G, Kuik D. A Dutch cohort study confirms familial occurrence of anogenital lichen sclerosus. *J Womens Health Care*. 2014;3(6)
19. Terlou A, Santegoets LA, van der Meijden WI, et al. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol*. Mar 2012;132(3 Pt 1):658-66. doi:10.1038/jid.2011.369

20. Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol*. Feb 1995;132(2):197-203. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb05013.x
21. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol*. May 1981;104(5):563-6. doi:10.1111/j.1365-2133.1981.tb08172.x
22. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity--a study of 350 women. *Br J Dermatol*. Jan 1988;118(1):41-6. doi:10.1111/j.1365-2133.1988.tb01748.x
23. McGrath EJ, Davies MG. Lichen sclerosus arising from a chronic wound and coexistent with multiple sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jan 2005;19(1):139-41. doi:10.1111/j.1468-3083.2004.01082.x
24. Azurdia RM, Luzzi GA, Byren I, et al. Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol*. Jan 1999;140(1):79-83. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02611.x
25. 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*. Nov 2008;144(11):1432-5. doi:10.1001/archderm.144.11.1432
26. Bjekić M, Šipetić S, Marinković J. Risk factors for genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol*. Feb 2011;164(2):325-9. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10091.x
27. Kreuter A, Wischnewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. Dec 2012;67(6):1157-62. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.003
28. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol*. Mar 27 2013;93(2):238-41. doi:10.2340/00015555-1512
29. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol*. Oct 2015;151(10):1061-7. doi:10.1001/jamadermatol.2015.0643
30. Hu J, Hesson A, Haefner HK, Rominski S. The prevalence of self-reported medical comorbidities in patients with vulvar lichen sclerosus: A single-center retrospective study. *Int J Gynaecol Obstet*. May 2021;153(2):340-343. doi:10.1002/ijgo.13480
31. Kette B, Ringel N, Bradley S, Buck E, Tefera E, Iglesia C. PREVALENCE OF LICHEN SCLEROSUS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE CONNECTIVE TISSUE DISORDERS AND PELVIC FLOOR DISORDERS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY. SPRINGER LONDON LTD 236 GRAYS INN RD, 6TH FLOOR, LONDON WC1X 8HL, ENGLAND; 2019:S307-S308.
32. Guarneri F, Giuffrida R, Di Bari F, Cannavò SP, Benvenga S. Thyroid Autoimmunity and Lichen. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:146. doi:10.3389/fendo.2017.00146
33. Grassi S, Tadiotto Cicogna G, Magri F, et al. Frontal fibrosing alopecia and genital Lichen sclerosus: Single-center experience. *J Cosmet Dermatol*. Feb 2021;20(2):615-620. doi:10.1111/jocd.13573
34. Simpkin S, Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: A possible association with psoriasis. *Australas J Dermatol*. Feb 2007;48(1):28-31. doi:10.1111/j.1440-0960.2007.00322.x
35. Eberz B, Berghold A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol*. May 2008;111(5):1143-7. doi:10.1097/AOG.0b013e31816fdcdf
36. Becker K, Meissner V, Farwick W, Bauer R, Gaiser MR. Lichen sclerosus and atopy in boys: coincidence or correlation? *Br J Dermatol*. Feb 2013;168(2):362-6. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11201.x

37. Elakis JA, Hall AP. Skin disease of penis and male genitalia is linked to atopy and circumcision: caseload in a male genital dermatology clinic. *Australas J Dermatol*. Aug 2017;58(3):e68-e72. doi:10.1111/ajd.12485
38. Kirk PS, Yi Y, Hadj-Moussa M, Malaeb BS. Diversity of patient profile, urethral stricture, and other disease manifestations in a cohort of adult men with lichen sclerosus. *Investig Clin Urol*. May 2016;57(3):202-7. doi:10.4111/icu.2016.57.3.202
39. Hofer MD, Meeks JJ, Mehdiratta N, Granieri MA, Cashy J, Gonzalez CM. Lichen sclerosus in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking. *World J Urol*. Feb 2014;32(1):105-8. doi:10.1007/s00345-013-1090-7
40. Kalra S, Chawla A. Diabetes and balanoposthitis. *J Pak Med Assoc*. Aug 2016;66(8):1039-41.
41. Fan R, Leasure AC, Maisha FI, Cohen JM, Little AJ. Thyroid disorders associated with lichen sclerosus: a case-control study in the All of Us Research Program. *Br J Dermatol*. Nov 2022;187(5):797-799. doi:10.1111/bjd.21702
42. Berger MB, Damico NJ, Menees SB, Fenner DE, Haefner HK. Rates of self-reported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis*. Jul 2012;16(3):285-9. doi:10.1097/LGT.0b013e3182562f1e
43. Baandrup L, Hannibal CG, Hertzum-Larsen R, Kjær SK. Biopsy-verified vulvar lichen sclerosus: Incidence trends 1997-2022 and increased risk of vulvar squamous precancer and squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. Aug 1 2024;155(3):501-507. doi:10.1002/ijc.34927
44. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkhof J. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Aug 2016;25(8):1224-30. doi:10.1158/1055-9965.Epi-16-0019
45. Preti M, Borella F, Ferretti S, et al. Genital and extragenital oncological risk in women with vulvar lichen sclerosus: A multi-center Italian study. *Maturitas*. Sep 2023;175:107767. doi:10.1016/j.maturitas.2023.04.010
46. Vue NC, Sassani J, Prairie B, et al. Clinical outcomes with utilization of high-potency topical steroids in patients with lichen sclerosus-associated vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. May 10 2024;187:58-63. doi:10.1016/j.ygyno.2024.05.003
47. Hieta N, Kurki S, Rintala M, Söderlund J, Hietanen S, Orte K. Association of Vulvar Melanoma with Lichen Sclerosus. *Acta Derm Venereol*. Mar 1 2019;99(3):339-340. doi:10.2340/00015555-3103
48. La Spina M, Meli MC, De Pasquale R, et al. Vulvar Melanoma Associated with Lichen Sclerosus in a Child: Case Report and Literature Review. *Pediatr Dermatol*. May 2016;33(3):e190-e194. doi:10.1111/pde.12838
49. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med*. Jul 2005;50(7):477-80.
50. Kirtschig G. Lichen Sclerosus-Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int*. May 13 2016;113(19):337-43. doi:10.3238/arztebl.2016.0337
51. West DS, Papalas JA, Selim MA, Vollmer RT. Dermatopathology of the foreskin: an institutional experience of over 400 cases. *J Cutan Pathol*. Jan 2013;40(1):11-8. doi:10.1111/cup.12032
52. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol*. Mar 2003;28(2):128-33. doi:10.1046/j.1365-2230.2003.01211.x
53. Leibovitz A, Kaplun VV, Saposhnicov N, Habot B. Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. *Arch Gerontol Geriatr*. Aug 1 2000;31(1):1-4. doi:10.1016/s0167-4943(00)00059-5
54. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc*. 1971;57(1):9-30.
55. Clayton R, Stewart E, Wojnarowska F. Rising demand for the services of a dedicated dermatological vulval clinic without changes in disease profile. 2006:
56. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Gissler M, Pukkala E. Incidence of lichen sclerosus and subsequent causes of death: a nationwide Finnish register study. *BJOG*. Jun 2020;127(7):814-819. doi:10.1111/1471-0528.16175
57. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer*. May 1 2017;140(9):1998-2002. doi:10.1002/ijc.30621

58. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol Ther.* Sep-Oct 2010;23(5):523-32. doi:10.1111/j.1529-8019.2010.01355.x
59. Kizer WS, Prarie T, Morey AF. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med J.* Jan 2003;96(1):9-11. doi:10.1097/00007611-200301000-00004
60. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D, Dinneen M, Francis N, Bunker CB. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Jun 2012;26(6):730-7. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04155.x
61. Meuli M, Briner J, Hanimann B, Sacher P. Lichen sclerosus et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year followup after complete circumcision. *J Urol.* Sep 1994;152(3):987-9. doi:10.1016/s0022-5347(17)32638-1
62. Becker K. Lichen sclerosus in boys. *Dtsch Arztebl Int.* Jan 2011;108(4):53-8. doi:10.3238/arztebl.2011.053
63. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* Mar 1995;32(3):393-416; quiz 417-8. doi:10.1016/0190-9622(95)90060-8
64. Jensen LS, Bygum A. Childhood lichen sclerosus is a rare but important diagnosis. *Dan Med J.* May 2012;59(5):A4424.
65. Kyriakis KP, Emmanouelides S, Terzoudi S, Palamaras I, Damoulaki E, Evangelou G. Gender and age prevalence distributions of morphea en plaque and anogenital lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Jul 2007;21(6):825-6. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01954.x
66. García-Bravo B, Sánchez-Pedreño P, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Lichen sclerosus et atrophicus. A study of 76 cases and their relation to diabetes. *J Am Acad Dermatol.* Sep 1988;19(3):482-5. doi:10.1016/s0190-9622(88)70201-7
67. Steigleder G, Schlüter M. *Lichen sclerosus et atrophicus.* In: Andrade R, Gumport SL, Popkin GL, Rees TD (eds.): *Cancer of the skin.* Philadelphia, London, Toronto: Saunders. 1976.
68. Kirtschig G, Cooper S. *Gynecologic Dermatology: Symptoms, Signs and Clinical Management.* JP Medical Ltd; 2016.
69. Kirtschig G, Happle R. [Lichen sclerosus et atrophicus of the vulva. Successful local treatment with a potent corticosteroid]. *Gynakologe.* Jun 1994;27(3):181-2. Lichen sclerosus et atrophicus der Vulva. Erfolgreiche Lokalbehandlung mit einem potenten Kortikosteroid.
70. Ledwig PA, Weigand DA. Late circumcision and lichen sclerosus et atrophicus of the penis. *J Am Acad Dermatol.* Feb 1989;20(2 Pt 1):211-4. doi:10.1016/s0190-9622(89)70024-4
71. Marren P, De Berker D, Millard P, Wojnarowska F. Bullous and haemorrhagic lichen sclerosus with scalp involvement. *Clin Exp Dermatol.* Sep 1992;17(5):354-6. doi:10.1111/j.1365-2230.1992.tb00231.x
72. Madan V, Cox NH. Extensive bullous lichen sclerosus with scarring alopecia. *Clin Exp Dermatol.* Apr 2009;34(3):360-2. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.02919.x
73. Basak PY, Basak K. Lichen sclerosus et atrophicus of the scalp: satisfactory response to acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Mar 2002;16(2):183-5. doi:10.1046/j.1468-3083.2002.00392_10.x
74. Schulten EA, Starink TM, van der Waal I. Lichen sclerosus et atrophicus involving the oral mucosa: report of two cases. *J Oral Pathol Med.* Sep 1993;22(8):374-7. doi:10.1111/j.1600-0714.1993.tb01092.x
75. Tremaine RD, Miller RA. Lichen sclerosus et atrophicus. *Int J Dermatol.* Jan-Feb 1989;28(1):10-6. doi:10.1111/j.1365-4362.1989.tb01300.x
76. Ramrakha-Jones VS, Paul M, McHenry P, Burden AD. Nail dystrophy due to lichen sclerosus? *Clin Exp Dermatol.* Sep 2001;26(6):507-9. doi:10.1046/j.1365-2230.2001.00878.x
77. Zendell K, Edwards L. Lichen sclerosus with vaginal involvement: report of 2 cases and review of the literature. *JAMA Dermatol.* Oct 2013;149(10):1199-202. doi:10.1001/jamadermatol.2013.4885
78. Bhargava K, Lewis FM. Lichen sclerosus occurring on vaginal mucosa secondary to uterine prolapse. *J Obstet Gynaecol.* Apr 2013;33(3):319-20. doi:10.3109/01443615.2012.738720

79. Sharquie KE, Kubaisi TA, Sharquie IK. Lichen sclerosis has two different faces: Western versus eastern face. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2024;34(2):485-492.
 80. De Luca DA, Papara C, Vorobyev A, et al. Lichen sclerosis: The 2023 update. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1106318. doi:10.3389/fmed.2023.1106318
 81. Rosendahl M, Mordehay D, Khosh MK. The anterior Obturator Artery Perforator (aOAP) flap: a Last Resort Treatment Option for Sexual Dysfunction in Lichen Sclerosis et Atrophicus. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2024;
 82. Shasi PB, Chapman HT, Evans DT, Jaleel H. Psychological and psychiatric morbidity in lichen sclerosis in a cohort recruited from a genitourinary medicine clinic. *Int J STD AIDS*. Jan 2010;21(1):17-8. doi:10.1258/ijsa.2009.009102
 83. Смирнова ИО, Парыгина ОВ. Mental disorder in females with chronic vulvar dermatoses the structure and risk factors. 2019;
 84. Villa M, Dragonetti E, Grande M, et al. Skin phototype and local trauma in the onset of balanitis xerotica obliterans (BXO) in circumcised patients. *In Vivo*. January-February 2012;26(1):143-146.
 85. Baykal C, Kobaner GB, Copur S, Buyukbabani N. Lichen Sclerosis on the Sites of Striae Distensae and a Surgical Scar in a Patient with Coexistent Morphea. Case Reports. *Acta Dermatovenereologica Croatica*. Mar 2019;27(1):44-46.
 86. Warrington SA, de San Lázaro C. Lichen sclerosis et atrophicus and sexual abuse. *Arch Dis Child*. Dec 1996;75(6):512-6.
 87. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosis and sexual abuse are not mutually exclusive diagnoses. *BMJ*. Jan 29 2000;320(7230):311.
 88. Mirastschijski U, Schwenke C, Melchior S, Cedidi C. [Buried Penis: A Comprehensive Review on Aetiology, Classification and Plastic-Surgical Reconstruction]. Review. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. Apr 2017;49(2):78-84. Buried Penis": Aktuelle Übersicht über Ätiologie, Klassifikation und plastisch-chirurgische Rekonstruktion. doi:<https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-122420>
 89. Doiron PR, Bunker CB. Obesity-related male genital lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. May 2017;31(5):876-879. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/jdv.14035>
 90. Anandan L, Mohammed A. Surgical management of buried penis in adults. Review. *Cent European J Urol*. 2018;71(3):346-352. doi:<http://dx.doi.org/10.5173/cej.2018.1676>
 91. Cocci A, Cito G, Falcone M, et al. Subjective and objective results in surgical correction of adult acquired buried penis: A single-centre observational study. *Arch Ital Urol Androl*. Mar 29 2019;91(1):25-29. doi:<https://dx.doi.org/10.4081/aiua.2019.1.25>
 92. Falcone M, Capogrosso P, Sokolakis I, et al. What are the benefits and harms of the surgical management options for adult buried penis? A systematic review. Conference Abstract. *Eur Urol*. February 2022;81(Supplement 1):S1569. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838%2822%2901132-0>
 93. Edwards LR, Privette ED, Patterson JW, et al. Radiation-induced lichen sclerosis of the vulva : First report in the medical literature. *Wien Med Wochenschr*. Mar 2017;167(3-4):74-77. doi:10.1007/s10354-016-0525-3
 94. Moftah N. Radiotherapy related dermatoses. Conference Abstract. *Journal of the Dermatology Nurses' Association Conference: 24th World Congress of Dermatology Milan Italy*. 2020;12(2)
 95. Gupta S, Malhotra AK, Ajith C. Lichen sclerosis: role of occlusion of the genital skin in the pathogenesis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. Jan-Feb 2010;76(1):56-8. doi:10.4103/0378-6323.58681
 96. Owen CM, Yell JA. Genital lichen sclerosis associated with incontinence. *J Obstet Gynaecol*. Mar 2002;22(2):209-10. doi:10.1080/01443610120113454
 97. Edmonds EV, Bunker CB. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine in male genital lichen sclerosis. Letter. *Br J Dermatol*. Dec 2010;163(6):1355-6. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09980.x>
 98. Bunker CB. Occlusion, urine and genital lichen sclerosis. Letter
- Comment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. May-Jun 2012;78(3):367-8. doi:<https://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.95461>

99. Bratila E, Cirstoiu M, Mehedintu C, et al. The effect of chronic vulvar dystrophy on urinary continence in patients at climacterium. Conference Abstract. *Maturitas*. June 2017;100:169. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.03.171>
100. Kravvas G, Muneer A, Watchorn R, et al. Male genital lichen sclerosus, micro incontinence and occlusion: mapping the disease across the prepuce. *Clin Exp Dermatol*. Feb 12 2022;12:12. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/ced.15127>
101. Panou E, Panagou E, Foley C, et al. Male genital lichen sclerosus associated with urological interventions and microincontinence: a case series of 21 patients. *Clin Exp Dermatol*. Jan 2022;47(1):107-109. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/ced.14869>
102. Becker K. Atopy, the barrier, urine and genital lichen sclerosus: reply from the authors. Letter Comment. *Br J Dermatol*. Oct 2013;169(4):953-4. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/bjd.12554>
103. Aberer E, Surtov-Pudar M, Wilfinger D, Deutsch A, Leitinger G, Schaidler H. Co-culture of human fibroblasts and *Borrelia burgdorferi* enhances collagen and growth factor mRNA. *Arch Dermatol Res*. Mar 2018;310(2):117-126. doi:10.1007/s00403-017-1797-1
104. Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosus. *Arch Dermatol*. May 2008;144(5):591-8. doi:<https://dx.doi.org/10.1001/archderm.144.5.591>
105. Katinka P, Dora P, Antal B, et al. In situ Mycoplasma infection as aetiological factor in genital lichen sclerosus. Conference Abstract. *J Invest Dermatol*. September 2010;2):S14. doi:<http://dx.doi.org/10.1038/jid.2010.238>
106. Ponyai K, Bognar P, Pinter D, et al. Mycoplasma infection - A possible etiological cofactor in morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Conference Abstract. *J Invest Dermatol*. September 2009;2):S102. doi:<http://dx.doi.org/10.1038/jid.2009.232>
107. Aide S, Lattario FR, Almeida G, do Val IC, da Costa Carvalho M. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Low Genit Tract Dis*. Oct 2010;14(4):319-22. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181d734f1>
108. Lacour J, Nicot T, Bedane C, Ortonne JP, Bonnetblanc JM. Bullous lichen sclerosus with chronic hepatitis C virus infection [7]. Letter. *Br J Dermatol*. 1997;137(3):474-476. doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1997.tb03767.x>
109. Basile S, Pinelli S, Benedetti Panici P, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and vulvar lichen sclerosus: a clinical comparative study. Comparative Study. *Eur J Dermatol*. 04 01 2018;28(2):226-227. doi:<https://dx.doi.org/10.1684/ejd.2017.3207>
110. Nasca MR, Lacarrubba F, Micali G. Human papillomavirus infection and lichen sclerosus: coincidence or link? Letter Review. *Int J Dermatol*. 05 2018;57(5):617-618. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/ijd.13933>
111. Shim TN, Harwood CA, Marsh SG, et al. Immunogenetics and human papillomavirus (HPV) in male genital lichen sclerosus (MGLSc). Research Support, Non-U.S. Gov't. *Int J STD AIDS*. 12 2020;31(14):1334-1339. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/0956462420949395>
112. Pilatz A, Altinkilic B, Rusz A, et al. Role of human papillomaviruses in persistent and glucocorticoid-resistant juvenile phimosis. Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jun 2013;27(6):716-21. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04542.x>
113. Huang HJ, Murakami T, Yamabe T. [Papillomavirus infection of the vulva]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi - Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica*. Jun 1987;39(6):959-64.
114. Brunner A, Medvecz M, Makra N, et al. Human beta defensin levels and vaginal microbiome composition in post-menopausal women diagnosed with lichen sclerosus. *Sci Rep*. Aug 6 2021;11(1):15999. doi:10.1038/s41598-021-94880-4
115. Cohen AJ, Gaither TW, Srirangapatnam S, et al. Synchronous genitourinary lichen sclerosus signals a distinct urinary microbiome profile in men with urethral stricture disease. *World J Urol*. Feb 2021;39(2):605-611. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00345-020-03198-9>

116. Watchorn RE, van den Munckhof EHA, Quint KD, et al. Balanopreputial sac and urine microbiota in patients with male genital lichen sclerosis. *Int J Dermatol*. Feb 2021;60(2):201-207. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/ijd.15252>
117. Chattopadhyay M, Sterling J. Skin diseases affecting the vulva. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. June 2011;21(6):169-175. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2011.03.004>
118. Liu X, Zhuo Y, Zhou Y, Hu J, Wen H, Xiao C. Analysis of the Vulvar Skin Microbiota in Asymptomatic Women and Patients With Vulvar Lichen Sclerosis Based on 16S rRNA Sequencing. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:842031. doi:10.3389/fcell.2022.842031
119. Grasso F, Grasso V. Anxiety as risk factor for vulvar lichen sclerosis et atrophicus. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*. May 2014;173(5):317-319.
120. Wong YW, Powell J, Oxon MA. Lichen sclerosis. A review. *Minerva Med*. Apr 2002;93(2):95-9.
121. Iannaccone AM, Verrusio G, Iurassich S. Female lichen sclerosis genitalis: discomfort and adaptation. *Clin Ter*. Jul-Aug 2016;167(4):113-20. doi:10.7417/ct.2016.1940
122. Gunthert AR, Faber M, Knappe G, Hellriegel S, Emons G. Early onset vulvar Lichen Sclerosis in premenopausal women and oral contraceptives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Mar 2008;137(1):56-60.
123. Amri M, Zili J, Belhadjmohamed W, et al. Lichen sclerosis - Monomelic scleroderma association in a diabetic patient. [French]. Association lichen sclereux-sclerodermie monomelique chez une diabetique. *Nouvelles Dermatologiques*. 2001;20(6):375-378.
124. Alharbi A, Khoirani A, Noor A, et al. Risk of Lichen Sclerosis and Lichen Planus in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Environ Res Public Health*. Dec 29 2022;20(1)doi:10.3390/ijerph20010580
125. Sideri M, Parazzini F, Rognoni MT, et al. Risk factors for vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 1989;161(1):38-42.
126. Tang GX, Wu X, Chen JP, Zhou BS. Study on the risk factors of 100 cases with vulvar dystrophy. [Chinese]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. Oct 2003;24(10):932-934.
127. Sideri M, Parazzini F, Rognoni MT, et al. Risk factors for vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 1989;161(1):38-42. doi:10.1016/0002-9378(89)90228-7
128. Vasudevan B, Sagar A, Bahal A, Mohanty AP. Extragenital lichen sclerosis with aetiological link to *Borrelia*. *Med J Armed Forces India*. Oct 2011;67(4):370-3. doi:10.1016/s0377-1237(11)60089-0
129. Shelley WB, Shelley ED, Amurao CV. Treatment of lichen sclerosis with antibiotics. *Int J Dermatol*. Sep 2006;45(9):1104-6. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02978.x
130. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, Schmitt A, Pfaltz M, Kempf W. *Borrelia* in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosis: a PCR-based study and review of the literature. *J Cutan Pathol*. May 2010;37(5):571-7. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01493.x>
131. Ozkan S, Atabey N, Fetil E, Erkizan V, Gunes AT. Evidence for *Borrelia burgdorferi* in morphea and lichen sclerosis. *Int J Dermatol*. Apr 2000;39(4):278-83.
132. Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA (*B garinii* or *B afzelii*) in morphea and lichen sclerosis et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. *Arch Dermatol*. Jan 1997;133(1):41-4.
133. Afa G, Caprilli F, Crescimbeni E, Morrone A, Prignano G, Fazio M. [Anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in chronic erythema migrans, benign lymphadenosis cutis, scleroderma and scleroatrophic lichen]. Review. *G Ital Dermatol Venereol*. Sep 1990;125(9):369-73. Anticorpi anti-*Borrelia burgdorferi* nell'eritema cronico migrante, nella lymphadenosis cutis benigna, nella sclerodermia e nel lichen scleroatrofico.
134. Alonso-Llamazares J, Persing DH, Anda P, Gibson LE, Rutledge BJ, Iglesias L. No evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in lesions of morphea and lichen sclerosis et atrophicus in Spain. A prospective study and literature review. *Acta Derm Venereol*. Jul 1997;77(4):299-304.
135. Schempp C, Bocklage H, Lange R, Kolmel HW, Orfanos CE, Gollnick H. Further evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in morphea and lichen sclerosis et atrophicus confirmed by DNA amplification. *J Invest Dermatol*. May 1993;100(5):717-20.

136. Müller KE. Damage of collagen and elastic fibres by borrelia burgdorferi - known and new clinical and histopathological aspects. *Open Neurol J.* 2012;6:179-86. doi:10.2174/1874205x01206010179
137. De Vito JR, Merogi AJ, Vo T, et al. Role of Borrelia burgdorferi in the pathogenesis of morphea/scleroderma and lichen sclerosus et atrophicus: a PCR study of thirty-five cases. *J Cutan Pathol.* Aug 1996;23(4):350-8. doi:10.1111/j.1600-0560.1996.tb01309.x
138. Colomé-Grimmer MI, Payne DA, Tying SK, Sánchez RL. Borrelia burgdorferi DNA and Borrelia hermsii DNA are not associated with morphea or lichen sclerosus et atrophicus in the southwestern United States. *Arch Dermatol.* Sep 1997;133(9):1174.
139. Vasudevan B, Chatterjee M. Lyme borreliosis and skin. *Indian J Dermatol.* May 2013;58(3):167-74. doi:10.4103/0019-5154.110822
140. Aberer E, Schmidt BL, Breier F, Kinaciyan T, Luger A. Amplification of DNA of Borrelia burgdorferi in urine samples of patients with granuloma annulare and lichen sclerosus et atrophicus [3]. Letter. *Arch Dermatol.* February 1999;135(2):210-212. doi:<http://dx.doi.org/10.1001/archderm.135.2.210>
141. Aberer E, Kollegger H, Kristoferitsch W, Stanek G. Neuroborreliosis in morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *J Am Acad Dermatol.* Nov 1988;19(5 Pt 1):820-5.
142. Menni S, Pistrutto G, Gianni E. [Infantile sclero-atrophic lichen and infection caused by Borrelia burgdorferi]. *G Ital Dermatol Venereol.* Jun 1989;124(6):267-9. Lichen sclero-atrofico infantile e infezione da Borrelia burgdorferi.
143. Svecova D, Buchvald J. [Borrelia burgdorferi antibodies in scleroderma circumscripta, lichen sclerosus et atrophicus, erythema nodosum, granuloma annulare, erythema annulare and chronic urticaria]. *Bratisl Lek Listy.* 2000;101(4):194-9. Protilátky proti Borrelia burgdorferi pri sclerodermia circumscripta, lichen sclerosus et atrophicus, erythema nodosum, granuloma anulare, erythema anulare a urticaria chronica.
144. George AA, Hixson CD, Peckham SJ, Tyler D, Zelger B. A case of oral lichen sclerosus with gingival involvement and Borrelia identification. *Histopathology.* Jul 2014;65(1):146-8. doi:10.1111/his.12363
145. Fesler MC, Middelveen MJ, Burke JM, Stricker RB. Erosive Vulvovaginitis Associated With Borrelia burgdorferi Infection. Case Reports. *J.* Jan-Dec 2019;7:2324709619842901. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/2324709619842901>
146. Vaccaro M, Guarneri F, Borgia F, Cannavò SP, Benvenga S. Association of lichen sclerosus and autoimmune thyroiditis: possible role of Borrelia burgdorferi? *Thyroid.* Dec 2002;12(12):1147-8. doi:10.1089/105072502321085261
147. Ross SA, Sanchez JL, Taboas JO. Spirochetal forms in the dermal lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *Am J Dermatopathol.* Aug 1990;12(4):357-62.
148. Breier F, Khanakah G, Stanek G, et al. Isolation and polymerase chain reaction typing of Borrelia afzelii from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol.* Feb 2001;144(2):387-92. doi:10.1046/j.1365-2133.2001.04034.x
149. Edmonds E, Mavin S, Francis N, Ho-Yen D, Bunker C. Borrelia burgdorferi is not associated with genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol.* Feb 2009;160(2):459-60. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08969.x
150. Aberer E, Stanek G. Histological evidence for spirochetal origin of morphea and lichen sclerosus et atrophicans. *Am J Dermatopathol.* Oct 1987;9(5):374-9. doi:10.1097/00000372-198710000-00002
151. Pinazo Canales I, Betlloch Mas I, Mestre Bauza F, Salva Armengod F, Parras Vázquez F, Alomar Cardell J. [Determination of antibodies against Borrelia burgdorferi in patients with morphea, lichen sclerosus et atrophicus and erythema chronicum migrans]. *Rev Clin Esp.* Apr 1990;186(7):320-3. Determinación de anticuerpos frente a Borrelia burgdorferi en pacientes con morfea, liquen escleroso y atrófico y eritema crónico migrans.
152. Dillon WI, Saed GM, Fivenson DP. Borrelia burgdorferi DNA is undetectable by polymerase chain reaction in skin lesions of morphea, scleroderma, or lichen sclerosus et atrophicus of patients from North America. Comparative Study

Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Am Acad Dermatol*. Oct 1995;33(4):617-20.

153. Tuffanelli D. Do some patients with morphea and lichen sclerosis et atrophicans have a *Borrelia* infection? *Am J Dermatopathol*. 1987;9(5):371-373. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/0000372-198710000-00001>

154. Aberer E, Neumann R, Lubec G. Acrodermatitis chronica atrophicans in association with lichen sclerosus et atrophicans: tubulo-interstitial nephritis and urinary excretion of spirochete-like organisms. Case Reports. *Acta Derm Venereol*. 1987;67(1):62-5.

155. Kaya G, Berset M, Prins C, Chavaz P, Saurat JH. Chronic borreliosis presenting with morphea- and lichen sclerosus et atrophicus-like cutaneous lesions. a case report. *Dermatology*. 2001;202(4):373-5. doi:10.1159/000051687

156. Buechner SA, Winkelmann RK, Lautenschlager S, Gilli L, Rufli T. Localized scleroderma associated with *Borrelia burgdorferi* infection. Clinical, histologic, and immunohistochemical observations. Case Reports. *J Am Acad Dermatol*. Aug 1993;29(2 Pt 1):190-6.

157. Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of Ixodes ricinus-borne *Borrelia* spirochetes. Research Support, Non-U.S. Gov't

Review. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1985;118:1-63.

158. Vieira-Baptista P, Cavaco-Gomes J, Lima-Silva J, et al. What differentiates symptomatic from asymptomatic women with vulvar lichen sclerosus? Conference Abstract. *J Low Genit Tract Dis*. October 2013;2):S113. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e3182a35c46>

159. Günthert AR, Duclos K, Jahns BG, et al. Clinical scoring system for vulvar lichen sclerosus. *J Sex Med*. Sep 2012;9(9):2342-50. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02814.x

160. Almadori A, Zenner N, Boyle D, et al. Development and Validation of a Clinical Grading Scale to Assess the Vulvar Region: The Vulvar Architecture Severity Scale. *Aesthet Surg J*. Nov 19 2020;40(12):1319-1326. doi:10.1093/asj/sjz342

161. Boero V, Liverani CA, Brambilla M, et al. The "CIV Classification," a New Proposal for the Architectural Grading of Vulvar Lichen Sclerosus. *J Low Genit Tract Dis*. Oct 1 2021;25(4):291-295. doi:10.1097/lgt.0000000000000627

162. Sheinis M, Selk A. Development of the Adult Vulvar Lichen Sclerosus Severity Scale-A Delphi Consensus Exercise for Item Generation. *J Low Genit Tract Dis*. Jan 2018;22(1):66-73. doi:10.1097/lgt.0000000000000361

163. Sheinis M, Green N, Vieira-Baptista P, et al. Adult Vulvar Lichen Sclerosus: Can Experts Agree on the Assessment of Disease Severity? *J Low Genit Tract Dis*. Jul 2020;24(3):295-298. doi:10.1097/lgt.0000000000000534

164. Erni B, Navarini AA, Huang D, Schoetzau A, Kind A, Mueller SM. Proposition of a severity scale for lichen sclerosus: The "Clinical Lichen Sclerosus Score". *Dermatol Ther*. Mar 2021;34(2):e14773. doi:10.1111/dth.14773

165. Wang M, Wininger M, Vash-Margita A. The SWIFT Model for Lichen Sclerosus Among Premenarchal Girls. *J Low Genit Tract Dis*. Jan 1 2022;26(1):46-52. doi:10.1097/lgt.0000000000000634

166. Gadaldi K, Cazzaniga S, Feldmeyer L, Krause E, Günthert AR, Beltraminelli H. Genital lichen sclerosus in women: a histopathological analysis of 38 criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Aug 2020;34(8):e418-e420. doi:10.1111/jdv.16368

167. Regauer S, Liegl B, Reich O. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology*. Oct 2005;47(4):340-7. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02209.x

168. Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, McKee PH, Neill SM. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol*. Dec 2000;143(6):1217-23. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03891.x

169. Thomas RM, Ridley C, McGibbon D, Black M. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity—a study of 350 women. *Br J Dermatol*. 1988;118(1):41-46.

170. Raj G, Bell HK. A multi-centre audit on genital lichen sclerosus in the North West of England. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jul 2014;28(7):963-6. doi:10.1111/jdv.12173

171. van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel B, et al. 2021 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Apr 12 2022;doi:10.1111/jdv.18102
172. Thangavel P, Vadivukkarasi S. Retracted: Characterization of partially purified alkaloids from Cucurbita maxima seed and evaluation of their antioxidant activity in human erythrocytes and leukocytes. *J Food Biochem*. Jul 1 2021:e13839. doi:10.1111/jfbc.13839
173. Simpson RC, Thomas KS, Murphy R. Outcome measures for vulval skin conditions: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. Sep 2013;169(3):494-501. doi:10.1111/bjd.12391
174. Woodruff CM, Trivedi MK, Botto N, Kornik R. Allergic Contact Dermatitis of the Vulva. *Dermatitis*. Sep/Oct 2018;29(5):233-243. doi:10.1097/der.0000000000000339
175. Corazza M, Schettini N, Zedde P, Borghi A. Vulvar Lichen Sclerosus from Pathophysiology to Therapeutic Approaches: Evidence and Prospects. *Biomedicines*. Aug 3 2021;9(8)doi:10.3390/biomedicines9080950
176. Todd P, Halpern S, Kirby J, Pembroke A. Lichen sclerosus and the Köbner phenomenon. *Clin Exp Dermatol*. May 1994;19(3):262-3. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01183.x
177. Al-Niaimi F, Lyon C. Peristomal lichen sclerosus: the role of occlusion and urine exposure? *Br J Dermatol*. Mar 2013;168(3):643-6. doi:10.1111/bjd.12014
178. Panou E, Panagou E, Foley C, et al. Male genital lichen sclerosus associated with urological interventions and microincontinence: a case series of 21 patients. *Clin Exp Dermatol*. Jan 2022;47(1):107-109. doi:10.1111/ced.14869
179. Shim TN, Andrich DE, Mundy AR, Bunker CB. Lichen sclerosus associated with perineal urethrostomy. *Br J Dermatol*. Jan 2014;170(1):222-3. doi:10.1111/bjd.12617
180. Cheng HS, Fernández-Peñas P. Allergic Contact Dermatitis of the Anogenital Region in Men and Women. *J Low Genit Tract Dis*. Apr 2020;24(2):221-224. doi:10.1097/lgt.0000000000000516
181. Corazza M, Virgili A, Toni G, Minghetti S, Tiengo S, Borghi A. Level of use and safety of botanical products for itching vulvar dermatoses. Are patch tests useful? *Contact Dermatitis*. May 2016;74(5):289-94. doi:10.1111/cod.12559
182. Carlson JA, Lamb P, Malfetano J, Ambros RA, Mihm MC, Jr. Clinicopathologic comparison of vulvar and extragenital lichen sclerosus: histologic variants, evolving lesions, and etiology of 141 cases. *Mod Pathol*. Sep 1998;11(9):844-54.
183. Keith PJ, Wolz MM, Peters MS. Eosinophils in lichen sclerosus et atrophicus. *J Cutan Pathol*. Oct 2015;42(10):693-8. doi:10.1111/cup.12556
184. Virgili A, Borghi A, Cazzaniga S, et al. Gender differences in genital lichen sclerosus: data from a multicenter Italian study on 729 consecutive cases. *G Ital Dermatol Venereol*. Apr 2020;155(2):155-160. doi:10.23736/s0392-0488.17.05819-9
185. Polat G, Erni B, Navarini A, Kind A, Mueller SM. Three patients with chronic vulvar pruritus successfully treated with cold atmospheric pressure plasma. *J Dtsch Dermatol Ges*. Sep 2021;19(9):1346-1349. doi:10.1111/ddg.14541
186. Simonart T, Lahaye M, Simonart JM. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause*. Jan-Feb 2008;15(1):74-7. doi:10.1097/gme.0b013e3180616689
187. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosus: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient. *Eur J Dermatol*. Apr 1 2013;23(2):189-94. doi:10.1684/ejd.2013.1987
188. Connor CJ, Eppsteiner EE. Vulvar contact dermatitis. *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*. 2014/10// 2014;4(2)
189. Schlosser BJ. Contact dermatitis of the vulva. *Dermatol Clin*. Oct 2010;28(4):697-706. doi:10.1016/j.det.2010.08.006
190. O'Gorman SM, Torgerson RR. Allergic contact dermatitis of the vulva. *Dermatitis*. Mar-Apr 2013;24(2):64-72. doi:10.1097/DER.0b013e318284da33
191. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. Meta-Analysis

- Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD008240. doi:10.1002/14651858.CD008240.pub2
192. Niedner R. *Kortikoide in der Dermatologie*. Uni-Med; 1998.
 193. Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F. The treatment of vulval lichen sclerosus with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. *Br J Dermatol*. May 1991;124(5):461-4.
 194. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol*. Apr 2018;178(4):839-853. doi:10.1111/bjd.16241
 195. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 2015;29(10):e1-43. doi:10.1111/jdv.13136
 196. Singh N, Mishra N, Ghatage P. Treatment options in vulvar lichen sclerosus: a scoping review. *Cureus*. Feb 24 2021;13(2):e13527. doi:10.7759/cureus.13527
 197. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol*. Aug 2014;171(2):388-96. doi:10.1111/bjd.12910
 198. Virgili A, Borghi A, Minghetti S, Corazza M. Mometasone fuoroate 0.1% ointment in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a study of efficacy and safety on a large cohort of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jul 2014;28(7):943-8. doi:10.1111/jdv.12219
 199. LeFevre C, Hoffstetter S, Meyer S, Gavard J. Management of lichen sclerosus with triamcinolone ointment: effectiveness in reduction of patient symptom scores. *J Low Genit Tract Dis*. Jul 2011;15(3):205-9. doi:10.1097/LGT.0b013e31820a3b6f
 200. López-Olmos J. Comparación de clobetasol frente a prednicarbato para el tratamiento del prurito vulvar con o sin distrofia. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2003;30(4):104-117.
 201. Casey GA, Cooper SM, Powell JJ. Treatment of vulvar lichen sclerosus with topical corticosteroids in children: a study of 72 children. *Clin Exp Dermatol*. Apr 2015;40(3):289-92. doi:10.1111/ced.12519
 202. Fischer G, Rogers M. Treatment of childhood vulvar lichen sclerosus with potent topical corticosteroid. *Pediatr Dermatol*. May-Jun 1997;14(3):235-8. doi:10.1111/j.1525-1470.1997.tb00247.x
 203. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med*. Sep 2002;47(9):706-9.
 204. 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*. Jan 2001;165(1):219-20. doi:10.1097/00005392-200101000-00062
 205. Vincent MV, Mackinnon E. The response of clinical balanitis xerotica obliterans to the application of topical steroid-based creams. *J Pediatr Surg*. Apr 2005;40(4):709-12. doi:10.1016/j.jpedsurg.2004.12.001
 206. Dahlman-Ghozlan K, Hedblad MA, von Krogh G. Penile lichen sclerosus et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J Am Acad Dermatol*. Mar 1999;40(3):451-7. doi:10.1016/s0190-9622(99)70496-2
 207. Bjartmar I, Gerdtsen A, Torbrand C, Kristiansen S. Risk of invasive penile cancer after treatment of penile intraepithelial neoplasia. *BJU Int*. Feb 19 2025;doi:10.1111/bju.16674
 208. Douglawi A, Masterson TA. Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review. *Curr Opin Urol*. Mar 2019;29(2):145-149. doi:10.1097/mou.0000000000000581
 209. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, Guazzoni G, Turini D, Lazzeri M. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol*. Apr 2006;175(4):1359-63. doi:10.1016/s0022-5347(05)00735-4
 210. Dalziel KL, Wojnarowska F. Long-term control of vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. *J Reprod Med*. Jan 1993;38(1):25-7.
 211. Corazza M, Virgili A, Toni G, Borghi A. Mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: could its formulation influence efficacy, tolerability and adherence to treatment? *J Dermatolog Treat*. May 2018;29(3):305-309. doi:10.1080/09546634.2017.1360990

212. Stücker M, Grape J, Bechara FG, Hoffmann K, Altmeyer P. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosis corresponds to preoperative histopathological findings. *Dermatology*. 2005;210(3):218-22. doi:10.1159/000083513
213. Baggish MS, Ventolini G. Lichen sclerosis: Subdermal steroid injection therapy. A large, long-term follow-up study. *J Gynecol Surg*. 2006;22(4):137-141.
214. Ventolini G, Swenson KM, Galloway ML. Lichen sclerosis: a 5-year follow-up after topical, subdermal, or combined therapy. *J Low Genit Tract Dis*. Jul 2012;16(3):271-4. doi:10.1097/LGT.0b013e31823da7e8
215. Luesley DM, Downey GP. Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosis. *BJOG*. Jul 2006;113(7):832-4. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00977.x
216. Nissi R, Eriksen H, Risteli J, Niemimaa M. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;63(3):151-4. doi:10.1159/000096736
217. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*. Feb 2013;14(1):27-47. doi:10.1007/s40257-012-0006-4
218. Guenther L, Lynde C, Poulin Y. Off-Label Use of Topical Calcineurin Inhibitors in Dermatologic Disorders. *J Cutan Med Surg*. Sep/Oct 2019;23(4_suppl):27s-34s. doi:10.1177/1203475419857668
219. Wong E, Kurian A. Off-Label Uses of Topical Calcineurin Inhibitors. *Skin Therapy Lett*. Jan 2016;21(1):8-10.
220. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *Br J Dermatol*. Nov 2006;155(5):1021-8. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07446.x
221. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. Jul 2014;71(1):84-91. doi:10.1016/j.jaad.2014.02.019
222. Mazzilli S, Diluvio L, Di Prete M, et al. Tacrolimus 0.03% ointment for treatment of paediatric lichen sclerosis: a case series and literature review. *J Int Med Res*. Sep 2018;46(9):3724-3728. doi:10.1177/0300060518778219
223. Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L, Corazza M. Vulvar lichen sclerosis: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(1):69-72. doi:10.2340/00015555-0171
224. Sotiriou E, Apalla Z, Patsatsi A, Panagiotidou D. Topical tacrolimus for recalcitrant vulvar lichen sclerosis. *Eur J Dermatol*. Sep-Oct 2009;19(5):515-6. doi:10.1684/ejd.2009.0733
225. Arican O, Ciralik H, Sasmaz S. Unsuccessful treatment of extragenital lichen sclerosis with topical 1% pimecrolimus cream. *J Dermatol*. Dec 2004;31(12):1014-7. doi:10.1111/j.1346-8138.2004.tb00646.x
226. Kim GW, Park HJ, Kim HS, et al. Topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis, comparing genital and extragenital involvement. *J Dermatol*. Feb 2012;39(2):145-50. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01384.x
227. Krueger GG, Eichenfield L, Goodman JJ, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adult and pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. Feb 2007;6(2):185-93.
228. Hanna S, Zip C, Shear NH. What Is the Risk of Harm Associated With Topical Calcineurin Inhibitors? *J Cutan Med Surg*. Sep/Oct 2019;23(4_suppl):19s-26s. doi:10.1177/1203475419857688
229. Devasenapathy N, Chu A, Wong M, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. Jan 2023;7(1):13-25. doi:10.1016/s2352-4642(22)00283-8
230. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. Jun 2011;64(6):e99-104. doi:10.1016/j.jaad.2010.06.011
231. Burrows LJ, Creasey A, Goldstein AT. The treatment of vulvar lichen sclerosis and female sexual dysfunction. *J Sex Med*. Jan 2011;8(1):219-22. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.02077.x

232. Nissi R, Kotila V, Knuuti E, Väre PO, Kauppila S. Altered p53 and Bcl-2 expression in keratinocytes of vulvar lichen sclerosis during pimecrolimus treatment. *Br J Dermatol*. Oct 2009;161(4):958-60. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09388.x
233. Oskay T, Sezer HK, Genç C, Kutluay L. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women. *Int J Dermatol*. May 2007;46(5):527-32. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.03185.x
234. Nissi R. P53 EXPRESSION IS DOWN-REGULATED IN LICHEN SCLEROSUS DURING PIMECROLIMUS (ELIDEL®) TREATMENT. *Maturitas*. 2009;(63):S112-S113.
235. Kyriakou A, Patsialas C, Patsatsi A, Sotiriadis D. Treatment of male genital lichen sclerosis with clobetasol propionate and maintenance with either methylprednisolone aceponate or tacrolimus: a retrospective study. *J Dermatolog Treat*. Dec 2013;24(6):431-4. doi:10.3109/09546634.2013.782385
236. Böhm M, Frieling U, Luger TA, Bonsmann G. Successful treatment of anogenital lichen sclerosis with topical tacrolimus. *Arch Dermatol*. Jul 2003;139(7):922-4. doi:10.1001/archderm.139.7.922
237. Matsumoto Y, Yamamoto T, Isobe T, Kusunoki T, Tsuboi R. Successful treatment of vulvar lichen sclerosis in a child with low-concentration topical tacrolimus ointment. *J Dermatol*. Feb 2007;34(2):114-6. doi:10.1111/j.1346-8138.2006.00228.x
238. Li Y, Xiao Y, Wang H, Li H, Luo X. Low-concentration topical tacrolimus for the treatment of anogenital lichen sclerosis in childhood: maintenance treatment to reduce recurrence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Aug 2013;26(4):239-42. doi:10.1016/j.jpbg.2012.11.010
239. Ebert AK, Rösch WH, Vogt T. Safety and tolerability of adjuvant topical tacrolimus treatment in boys with lichen sclerosis: a prospective phase 2 study. *Eur Urol*. Oct 2008;54(4):932-7. doi:10.1016/j.eururo.2008.03.013
240. Valdivielso-Ramos M, Bueno C, Hernanz JM. Significant improvement in extensive lichen sclerosis with tacrolimus ointment and PUVA. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(3):175-9. doi:10.2165/00128071-200809030-00006
241. Anderson K, Ascanio NM, Kinney MA, Krowchuk DP, Jorizzo JL. A retrospective analysis of pediatric patients with lichen sclerosis treated with a standard protocol of class I topical corticosteroid and topical calcineurin inhibitor. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(1):64-6. doi:10.3109/09546634.2015.1054777
242. Feito-Rodríguez M, Noguera-Morel L, Casas-Rivero J, García-Rodríguez J, de Lucas-Laguna R. Bacterial vaginosis in the context of lichen sclerosis in a prepubertal girl. *Pediatr Dermatol*. Jan-Feb 2014;31(1):95-8. doi:10.1111/pde.12227
243. Davidovici BB, Tüzün Y, Wolf R. Retinoid receptors. *Dermatol Clin*. Oct 2007;25(4):525-30, viii. doi:10.1016/j.det.2007.06.016
244. Berger J, Telser A, Widschwendter M, et al. Expression of retinoic acid receptors in non-neoplastic epithelial disorders of the vulva and normal vulvar skin. *Int J Gynecol Pathol*. Apr 2000;19(2):95-102. doi:10.1097/00004347-200004000-00001
245. Virgili A, Corazza M, Bianchi A, Mollica G, Califano A. Open study of topical 0.025% tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosis. One year of therapy. *J Reprod Med*. Sep 1995;40(9):614-8.
246. Markowska J, Wiese E. Dystrophy of the vulva locally treated with 13-cis retinoic acid. *Neoplasma*. 1992;39(2):133-5.
247. Borghi A, Corazza M, Minghetti S, Virgili A. Topical tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosis: an advisable option? *Eur J Dermatol*. Sep-Oct 2015;25(5):404-9. doi:10.1684/ejd.2015.2595
248. Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A, Corazza M. Combined therapy in vulvar lichen sclerosis: does topical tretinoin improve the efficacy of mometasone furoate? *J Dermatolog Treat*. Sep 2017;28(6):559-563. doi:10.1080/09546634.2016.1277178
249. Friedrich EG, Jr., Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosis, and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med*. Feb 23 1984;310(8):488-91. doi:10.1056/nejm198402233100803
250. Bracco GL, Carli P, Sonni L, et al. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosis. A critical evaluation. *J Reprod Med*. Jan 1993;38(1):37-40.

251. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol*. Oct 2010;163(4):672-82. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09997.x
252. Kohlberger PD, Joura EA, Bancher D, Gitsch G, Breitenecker G, Kieback DG. Evidence of androgen receptor expression in lichen sclerosis: an immunohistochemical study. *J Soc Gynecol Investig*. Nov-Dec 1998;5(6):331-3. doi:10.1016/s1071-5576(98)00033-1
253. Clifton MM, Garner IB, Kohler S, Smoller BR. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosis: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol*. Jul 1999;41(1):43-6. doi:10.1016/s0190-9622(99)70404-4
254. Taylor AH, Guzail M, Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosis and chronic vaginitis. *Br J Dermatol*. Feb 2008;158(2):319-28. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08371.x
255. Günthert AR, Faber M, Knappe G, Hellriegel S, Emons G. Early onset vulvar Lichen Sclerosis in premenopausal women and oral contraceptives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Mar 2008;137(1):56-60. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.10.005
256. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci*. Apr 2005;38(1):1-7. doi:10.1016/j.jdermsci.2004.10.011
257. Michalas S, Papandrikos A, Koutsellini E, Tzingounis V. Local therapy of atrophic vaginal conditions with oestriol suppositories. *J Int Med Res*. 1980;8(5):358-60. doi:10.1177/030006058000800512
258. Singh P, Han HC. Labial adhesions in postmenopausal women: presentation and management. *Int Urogynecol J*. Sep 2019;30(9):1429-1432. doi:10.1007/s00192-018-3821-1
259. Kreklau A, Vâz I, Oehme F, et al. Measurements of a 'normal vulva' in women aged 15-84: a cross-sectional prospective single-centre study. *BJOG*. Dec 2018;125(13):1656-1661. doi:10.1111/1471-0528.15387
260. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol*. Feb 1998;105(2):216-22. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb10056.x
261. Sideri M, Origoni M, Spinaci L, Ferrari A. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Int J Gynaecol Obstet*. Jul 1994;46(1):53-6. doi:10.1016/0020-7292(94)90309-3
262. Paslin D. Treatment of lichen sclerosis with topical dihydrotestosterone. *Obstet Gynecol*. Dec 1991;78(6):1046-9.
263. Paslin D. Androgens in the topical treatment of lichen sclerosis. *Int J Dermatol*. Apr 1996;35(4):298-301. doi:10.1111/j.1365-4362.1996.tb03009.x
264. Cattaneo A, Carli P, De Marco A, et al. Testosterone maintenance therapy. Effects on vulvar lichen sclerosis treated with clobetasol propionate. *J Reprod Med*. Feb 1996;41(2):99-102.
265. Cattaneo A, De Marco A, Sonni L, Bracco GL, Carli P, Taddei GL. [Clobetasol vs. testosterone in the treatment of lichen sclerosis of the vulvar region]. *Minerva Ginecol*. Nov 1992;44(11):567-71. Clobetasolo vs testosterone nel trattamento del lichen scleroso della regione vulvare.
266. Günthert AR, Limacher A, Beltraminelli H, et al. Efficacy of topical progesterone versus topical clobetasol propionate in patients with vulvar Lichen sclerosis - A double-blind randomized phase II pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. May 2022;272:88-95. doi:10.1016/j.ejogrb.2022.03.020
267. Leone M, Gerbaldo D, Caldana A, Leone M, Capitanio G. Progesterone topically administered influences epidermal growth factor immunoreactivity in vulvar tissue from patients with lichen sclerosis. *The Cervix*. 1993;11:25-7.
268. Sand JP, Nabili V, Kochhar A, Rawnsley J, Keller G. Platelet-Rich Plasma for the Aesthetic Surgeon. *Facial Plast Surg*. Aug 2017;33(4):437-443. doi:10.1055/s-0037-1604240
269. Gupta S, Paliczak A, Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol*. Jan 2021;14(1):97-108. doi:10.1080/17474086.2021.1860002
270. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative

use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* Jan 2014;4(1):3-9.

271. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* Oct 21 2020;21(20)doi:10.3390/ijms21207794

272. Vladulescu D, Scurtu LG, Simionescu AA, Scurtu F, Popescu MI, Simionescu O. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Dermatology: Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Biomedicines.* Dec 19 2023;12(1)doi:10.3390/biomedicines12010007

273. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(210):3-22. doi:10.1007/978-3-642-29423-5_1

274. Heijnen H, van der Sluijs P. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules ... or not? *J Thromb Haemost.* Dec 2015;13(12):2141-51. doi:10.1111/jth.13147

275. Maisel-Campbell AL, Ismail A, Reynolds KA, et al. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging. *Arch Dermatol Res.* Jul 2020;312(5):301-315. doi:10.1007/s00403-019-01999-6

276. Lubkowska A, Dolegowska B, Banfi G. Growth factor content in PRP and their applicability in medicine. *J Biol Regul Homeost Agents.* Apr-Jun 2012;26(2 Suppl 1):3s-22s.

277. Gupta AK, Renaud HJ, Rapaport JA. Platelet-rich Plasma and Cell Therapy: The New Horizon in Hair Loss Treatment. *Dermatol Clin.* Jul 2021;39(3):429-445. doi:10.1016/j.det.2021.04.001

278. Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* Nov 2016;27(4):825-853. doi:10.1016/j.pmr.2016.06.002

279. Collins T, Alexander D, Barkatali B. Platelet-rich plasma: a narrative review. *EFORT Open Rev.* Apr 2021;6(4):225-235. doi:10.1302/2058-5241.6.200017

280. Goldstein AT, Mitchell L, Govind V, Heller D. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* Jun 2019;80(6):1788-1789. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.060

281. Goldstein AT, King M, Runels C, Gloth M, Pfau R. Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* Jan 2017;76(1):158-160. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.037

282. Behnia-Willison F, Pour NR, Mohamadi B, et al. Use of Platelet-rich Plasma for Vulvovaginal Autoimmune Conditions Like Lichen Sclerosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* Nov 2016;4(11):e1124. doi:10.1097/gox.0000000000001124

283. Boero V, Cetera GE, Caia C, et al. Is there a role for platelet rich plasma injection in vulvar lichen sclerosis? A self-controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet.* Jun 2024;309(6):2719-2726. doi:10.1007/s00404-024-07424-2

284. Casabona F, Gasparini G, Cozzani E, et al. Improvement in quality of life and sexual function in patients affected by vulvar lichen sclerosis treated with combined autologous platelet-rich plasma and fat grafting. *Eur J Dermatol.* Jun 1 2023;33(3):249-254. doi:10.1684/ejd.2023.4480

285. Casabona F, Gambelli I, Casabona F, Santi P, Santori G, Baldelli I. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosis: the impact on tissue repair and patient quality of life. *Int Urol Nephrol.* Apr 2017;49(4):573-580. doi:10.1007/s11255-017-1523-0

286. Tedesco M, Pranteda G, Chichierchia G, et al. The use of PRP (platelet-rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosis: clinical analysis and results. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Feb 2019;33(2):e58-e59. doi:10.1111/jdv.15190

287. Tedesco M, Garelli V, Bellei B, et al. Platelet-rich plasma for genital lichen sclerosis: analysis and results of 94 patients. Are there gender-related differences in symptoms and therapeutic response to PRP? *J Dermatolog Treat.* May 2022;33(3):1558-1562. doi:10.1080/09546634.2020.1854650

288. Tedesco M, Bellei B, Garelli V, et al. Adipose tissue stromal vascular fraction and adipose tissue stromal vascular fraction plus platelet-rich plasma grafting: New regenerative perspectives in genital lichen sclerosis. *Dermatol Ther.* Nov 2020;33(6):e14277. doi:10.1111/dth.14277

289. Abstracts. *J Low Genit Tract Dis.* 2019;23(4S):S37-S81. doi:10.1097/lgt.0000000000000491

290. Casabona F, Priano V, Vallerino V, Cogliandro A, Lavagnino G. New surgical approach to lichen sclerosis of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg*. Oct 2010;126(4):210e-211e. doi:10.1097/PRS.0b013e3181ea9386
291. Dashore S, Chouhan K, Nanda S, Sharma A. Preparation of Platelet-Rich Plasma: National IADVL PRP Taskforce Recommendations. *Indian Dermatol Online J*. Nov 2021;12(Suppl 1):S12-s23. doi:10.4103/idoj.idoj_269_21
292. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001;10(4):225-8. doi:10.1097/00008505-200110000-00002
293. Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg*. Oct-Dec 2014;7(4):189-97. doi:10.4103/0974-2077.150734
294. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. Apr 2004;62(4):489-96. doi:10.1016/j.joms.2003.12.003
295. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med*. Sep 2013;8(5):645-58. doi:10.2217/rme.13.59
296. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy*. Jul 2012;28(7):998-1009. doi:10.1016/j.arthro.2012.04.148
297. Hesseler MJ, Shyam N. Platelet-Rich Plasma and Its Utilities in Alopecia: A Systematic Review. *Dermatol Surg*. Jan 2020;46(1):93-102. doi:10.1097/dss.0000000000001965
298. Prasad S, Coias J, Chen HW, Jacobe H. Utilizing UVA-1 Phototherapy. *Dermatol Clin*. Jan 2020;38(1):79-90. doi:10.1016/j.det.2019.08.011
299. Gambichler T, Schmitz L. Ultraviolet A1 Phototherapy for Fibrosing Conditions. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:237. doi:10.3389/fmed.2018.00237
300. Teske NM, Jacobe HT. Phototherapy for sclerosing skin conditions. *Clin Dermatol*. Sep-Oct 2016;34(5):614-22. doi:10.1016/j.clindermatol.2016.05.012
301. Kreuter A, Gambichler T. UV-A1 phototherapy for sclerotic skin diseases: implications for optimizing patient selection and management. *Arch Dermatol*. Jul 2008;144(7):912-6. doi:10.1001/archderm.144.7.912
302. Knobler R, Moinsadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep 2017;31(9):1401-1424. doi:10.1111/jdv.14458
303. Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W. Treatment of genito-anal lesions in inflammatory skin diseases with PUVA cream photochemotherapy: an open pilot study in 12 patients. *Dermatology*. 2002;205(3):245-8. doi:10.1159/000065858
304. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. May 2006;31(3):343-7. doi:10.1111/j.1365-2230.2006.02082.x
305. Terras S, Gambichler T, Moritz RK, Stücker M, Kreuter A. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. Jun 2014;150(6):621-7. doi:10.1001/jamadermatol.2013.7733
306. Colbert RL, Chiang MP, Carlin CS, Fleming M. Progressive extragenital lichen sclerosis successfully treated with narrowband UV-B phototherapy. *Arch Dermatol*. Jan 2007;143(1):19-20. doi:10.1001/archderm.143.1.19
307. Kreuter A, von Kobyletzki G, Happe M, et al. [Ultraviolet-A1 (UVA1) phototherapy in lichen sclerosis et atrophicus]. *Hautarzt*. Oct 2001;52(10):878-81. UVA1-Phototherapie bei Lichen sclerosis et atrophicus. doi:10.1007/s001050170051
308. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol*. Sep 20 2004;4(1):11. doi:10.1186/1471-5945-4-11
309. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosis: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol*. Feb 2002;46(2):251-5. doi:10.1067/mjd.2002.118552

310. von Kobyletzki G, Freitag M, Hoffmann K, Altmeyer P, Kerscher M. [Balneophotochemotherapy with 8-methoxypsoralen in lichen sclerosis et atrophicus]. *Hautarzt*. Jul 1997;48(7):488-91. Balneophotochemotherapie mit 8-Methoxypsoralen bei Lichen sclerosus et atrophicus. doi:10.1007/s001050050615
311. Kreuter A, Gambichler T. Narrowband UV-B phototherapy for extragenital lichen sclerosis. *Arch Dermatol*. Sep 2007;143(9):1213. doi:10.1001/archderm.143.9.1213-a
312. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. Mar 2006;54(3):440-7. doi:10.1016/j.jaad.2005.11.1063
313. Garrido-Colmenero C, Martínez-Peinado CM, Galán-Gutiérrez M, Barranco-Millán V, Ruiz-Villaverde R. Successful response of vulvar lichen sclerosis with NB-UVB. *Dermatol Ther*. Mar 2021;34(2):e14801. doi:10.1111/dth.14801
314. Mann DJ, Vergilis-Kalner IJ, Wasserman JR, Petronic-Rosic V. Folliculocentric lichen sclerosis et atrophicus. *Skinmed*. Jul-Aug 2010;8(4):242-4.
315. Gerkowicz A, Szczepanik-Kuśak P, Krasowska D. Photodynamic Therapy in the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. Nov 23 2021;10(23)doi:10.3390/jcm10235491
316. Olejek A, Gabriel I, Bilska-Janosiak A, Kozak-Darmas I, Kawczyk-Krupka A. ALA-Photodynamic treatment in Lichen sclerosis-clinical and immunological outcome focusing on the assesment of antinuclear antibodies. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. Jun 2017;18:128-132. doi:10.1016/j.pdpdt.2017.02.006
317. Li Z, Wang Y, Wang J, et al. Evaluation of the efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. Mar 2020;29:101596. doi:10.1016/j.pdpdt.2019.101596
318. Sotiriou E, Panagiotidou D, Ioannidis D. An open trial of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Dec 2008;141(2):187-8. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.07.027
319. Lan T, Zou Y, Hamblin MR, Yin R. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy in refractory vulvar lichen sclerosis et atrophicus: Series of ten cases. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. Mar 2018;21:234-238. doi:10.1016/j.pdpdt.2017.12.003
320. Qing C, Mao X, Liu G, Deng Y, Yang X. The Efficacy and Safety of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Lichen Sclerosus: A Meta Analysis. *Indian J Dermatol*. Jan-Feb 2023;68(1):1-7. doi:10.4103/ijid.ijd_925_21
321. Ou S, Wang H, Liu W, et al. Combination of high-frequency electrocautery therapy and ALA-PDT in hyperkeratotic vulvar lichen sclerosis: Series of seven cases. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. Feb 2024;45:103924. doi:10.1016/j.pdpdt.2023.103924
322. Zhang S, Wang Y, Wang J, Liu J. The efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for pediatric vulvar lichen sclerosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. Feb 2024;45:103986. doi:10.1016/j.pdpdt.2024.103986
323. Tasker F, Kirby L, Grindlay DJC, Lewis F, Simpson RC. Laser therapy for genital lichen sclerosis: A systematic review of the current evidence base. *Skin Health Dis*. Sep 2021;1(3):e52. doi:10.1002/ski2.52
324. Mitchell L, Goldstein AT, Heller D, et al. Fractionated Carbon Dioxide Laser for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. Jun 1 2021;137(6):979-987. doi:10.1097/aog.0000000000004409
325. Salgado HC, Drumond DG, Pannain GD, de Melo ECLG, Sampaio FS, Leite ICG. Randomized clinical trial with fractional CO(2) laser and Clobetasol in the treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: a clinic study of feasibility. *BMC Res Notes*. Mar 10 2023;16(1):33. doi:10.1186/s13104-023-06300-7
326. Krause E, Neumann S, Maier M, et al. LASER treatment in gynaecology -A randomized controlled trial in women with symptomatic lichen sclerosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Aug 2023;287:171-175. doi:10.1016/j.ejogrb.2023.06.003

327. Guo JQ, Chen SY, Chen XM, et al. Clinical study on multi-focused laser in the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Front Surg*. 2022;9:919135. doi:10.3389/fsurg.2022.919135
328. Windahl T. Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosis effective in the long run? *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(3):208-11. doi:10.1080/00365590600589666
329. Kartamaa M, Reitamo S. Treatment of lichen sclerosis with carbon dioxide laser vaporization. *Br J Dermatol*. Mar 1997;136(3):356-9.
330. Pagano T, Conforti A, Buonfantino C, et al. Effect of rescue fractional microablative CO2 laser on symptoms and sexual dysfunction in women affected by vulvar lichen sclerosis resistant to long-term use of topic corticosteroid: a prospective longitudinal study. *Menopause*. Apr 2020;27(4):418-422. doi:10.1097/gme.0000000000001482
331. Gardner AN, Aschkenazi SO. The short-term efficacy and safety of fractional CO2 laser therapy for vulvovaginal symptoms in menopause, breast cancer, and lichen sclerosis. *Menopause*. Jan 4 2021;28(5):511-516. doi:10.1097/gme.0000000000001727
332. Balchander D, Nyirjesy P. Fractionated CO2 Laser as Therapy in Recalcitrant Lichen Sclerosis. *J Low Genit Tract Dis*. Apr 2020;24(2):225-228. doi:10.1097/lgt.0000000000000512
333. Burkett LS, Siddique M, Zeymo A, et al. Clobetasol Compared With Fractionated Carbon Dioxide Laser for Lichen Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. Jun 1 2021;137(6):968-978. doi:10.1097/aog.0000000000004332
334. Bizjak Ogrinc U, Senčar S, Luzar B, Lukanović A. Efficacy of Non-ablative Laser Therapy for Lichen Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *J Obstet Gynaecol Can*. Dec 2019;41(12):1717-1725. doi:10.1016/j.jogc.2019.01.023
335. Gómez-Frieiro M, Laynez-Herrero E. Use of Er:YAG laser in the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Int J Womens Dermatol*. Dec 2019;5(5):340-344. doi:10.1016/j.ijwd.2019.05.007
336. Zivanovic I, Gamper M, Fesslmeier D, Walser C, Regauer S, Viereck V. Nd:YAG/Er:YAG dual laser compared with topical steroid to treat vulvar lichen sclerosis: A randomised controlled trial. *BJOG*. May 2024;131(6):740-749. doi:10.1111/1471-0528.17737
337. Zouboulis CC. [Cryosurgery in dermatology]. *Hautarzt*. Nov 2015;66(11):834-48. Kryochirurgie in der Dermatologie. doi:10.1007/s00105-015-3703-0
338. Clebak KT, Mendez-Miller M, Croad J. Cutaneous Cryosurgery for Common Skin Conditions. *Am Fam Physician*. Apr 1 2020;101(7):399-406.
339. Kastner U, Altmeyer P. [Cryosurgery--the last resort or a surgical alternative in the treatment of lichen sclerosis et atrophicus of the vulva (LSAV)?]. *J Dtsch Dermatol Ges*. Mar 2003;1(3):206-11. Kryochirurgie--ultima ratio oder chirurgische Alternative beim vulvären Lichen sclerosis et atrophicus (LSAV)? doi:10.1046/j.1610-0387.2003.03517.x
340. Mørk NJ, Jensen P, Hoel PS. Vulval lichen sclerosis et atrophicus treated with etretinate (Tigason). *Acta Derm Venereol*. 1986;66(4):363-5.
341. Romppanen U, Tuimala R, Ellmén J, Lauslahti K. [Oral treatment of vulvar dystrophy with an aromatic retinoid, etretinate]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Apr 1986;46(4):242-7. Orale Behandlung der Dystrophie der Vulva mit einem aromatischen Retinoid, Etretinat. doi:10.1055/s-2008-1035907
342. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, et al. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosis et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. Feb 1994;30(2 Pt 1):225-31. doi:10.1016/s0190-9622(94)70021-4
343. Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, Sotiriou E, Gregoriou S, Rigopoulos D. Acitretin for severe lichen sclerosis of male genitalia: a randomized, placebo controlled study. *J Urol*. Apr 2010;183(4):1395-9. doi:10.1016/j.juro.2009.12.057
344. Cuellar-Barboza A, Bashyam AM, Ghamrawi RI, Aickara D, Feldman SR, Pichardo RO. Methotrexate for the treatment of recalcitrant genital and extragenital lichen sclerosis: A retrospective series. *Dermatol Ther*. Jul 2020;33(4):e13473. doi:10.1111/dth.13473
345. Kreuter A, Tigges C, Gaifullina R, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate treatment in patients with refractory generalized extragenital lichen sclerosis. *Arch Dermatol*. Nov 2009;145(11):1303-8. doi:10.1001/archdermatol.2009.235

346. Nayeemuddin F, Yates VM. Lichen sclerosus et atrophicus responding to methotrexate. *Clin Exp Dermatol*. Aug 2008;33(5):651-2. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.02721.x
347. Bhat T, Coughlin CC. Mood changes with methotrexate therapy for dermatologic disease. *Pediatr Dermatol*. Mar 2018;35(2):253-254. doi:10.1111/pde.13406
348. Buxton P, Priestley G. Para-aminobenzoate in lichen sclerosus et atrophicus. *Journal of Dermatological Treatment*. 1990;1(5):255-256.
349. Peterson DM, Damsky WE, Vesely MD. Treatment of lichen sclerosus and hypertrophic scars with dupilumab. *JAAD Case Rep*. May 2022;23:76-78. doi:10.1016/j.jdc.2022.03.002
350. Ye Q, Chen KJ, Jia M, Deng LJ, Fang S. Generalized lichen sclerosus et atrophicus combined with ankylosing spondylitis responding to secukinumab. *Scand J Rheumatol*. Sep 20 2022;1-2. doi:10.1080/03009742.2022.2112835
351. Lowenstein EB, Zeichner JA. Intralesional adalimumab for the treatment of refractory balanitis xerotica obliterans. *JAMA Dermatol*. Jan 2013;149(1):23-4. doi:10.1001/2013.jamadermatol.39
352. Feig JL, Gribetz ME, Lebwohl MG. Chronic lichen sclerosus successfully treated with intralesional adalimumab. *Br J Dermatol*. Mar 2016;174(3):687-9. doi:10.1111/bjd.14212
353. Seivright JR, Villa NM, De DR, Hsiao JL, Shi VY. Intralesional biologics for inflammatory dermatoses: A systematic review. *Dermatol Ther*. Feb 2022;35(2):e15234. doi:10.1111/dth.15234
354. Morrel B, van Eersel R, Burger CW, et al. The long-term clinical consequences of juvenile vulvar lichen sclerosus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. Feb 2020;82(2):469-477. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.030
355. Brauer M, van Lunsen R, Burger M, Laan E. Motives for Vulvar Surgery of Women with Lichen Sclerosus. *J Sex Med*. Dec 2015;12(12):2462-73. doi:10.1111/jsm.13052
356. Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, Pelisse M, Moyal-Barracco M, Paniel BJ. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol*. Jan 2002;186(1):49-52. doi:10.1067/mob.2002.119186
357. Goldstein A. Perineoplasty and vaginal advancement flap for vulvar granuloma fissuratum. *J Sex Med*. Nov 2011;8(11):2984-7. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02528.x
358. Gurumurthy M, Morah N, Gioffre G, Cruickshank ME. The surgical management of complications of vulval lichen sclerosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. May 2012;162(1):79-82. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.01.016
359. Flynn AN, King M, Rieff M, Krapf J, Goldstein AT. Patient Satisfaction of Surgical Treatment of Clitoral Phimosis and Labial Adhesions Caused by Lichen Sclerosus. *Sex Med*. Dec 2015;3(4):251-5. doi:10.1002/sm2.90
360. Burger MP, Obdeijn MC. Complications after surgery for the relief of dyspareunia in women with lichen sclerosus: a case series. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Apr 2016;95(4):467-72. doi:10.1111/aogs.12852
361. Lauber F, Vaz I, Krebs J, Günthert AR. Outcome of perineoplasty and de-adhesion in patients with vulvar Lichen sclerosus and sexual disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Mar 2021;258:38-42. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.12.030
362. Brauer M, van Lunsen RH, Laan ET, Burger MP. A Qualitative Study on Experiences After Vulvar Surgery in Women With Lichen Sclerosus and Sexual Pain. *J Sex Med*. Jul 2016;13(7):1080-90. doi:10.1016/j.jsxm.2016.04.072
363. Rangatchew F, Knudsen J, Thomsen MV, Drzewiecki KT. Surgical treatment of disabling conditions caused by anogenital lichen sclerosus in women: An account of surgical procedures and results, including patient satisfaction, benefits, and improvements in health-related quality of life. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. Apr 2017;70(4):501-508. doi:10.1016/j.bjps.2016.12.008
364. Bradford J, Fischer G. Surgical division of labial adhesions in vulvar lichen sclerosus and lichen planus. *J Low Genit Tract Dis*. Jan 2013;17(1):48-50. doi:10.1097/LGT.0b013e31824f1427
365. O'Dey DM, Rosendahl M, Mordehay D, Kameh Khosh M. Anterior obturator artery perforator (aOAP) flap: A last-resort treatment option for sexual dysfunction in lichen sclerosus et atrophicus. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. Aug 2024;95:331-339. doi:10.1016/j.bjps.2024.05.046

366. Chmel R, Nováčková M, Fait T, Zámečník L, Krejčová L, Pastor Z. Clitoral Phimosis: Effects on Female Sexual Function and Surgical Treatment Outcomes. *J Sex Med.* Feb 2019;16(2):257-266. doi:10.1016/j.jsxm.2018.12.012
367. Wolf B, Horn LC, Höckel M. Anogenital lichen sclerosus: Change of tissue position as pathogenetic factor. *Gynecol Oncol Rep.* May 2017;20:73-74. doi:10.1016/j.gore.2017.03.003
368. Stewart L, McCammon K, Metro M, Virasoro R. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Anterior urethra-lichen sclerosus. *Urology.* Mar 2014;83(3 Suppl):S27-30. doi:10.1016/j.urology.2013.09.013
369. Barbagli G, Lazzeri M, Palminteri E, Turini D. Lichen sclerosis of male genitalia involving anterior urethra. *Lancet.* Jul 31 1999;354(9176):429. doi:10.1016/s0140-6736(05)75851-7
370. Barbagli G, Palminteri E, Lazzeri M, Turini D. Lichen sclerosus of the male genitalia. *Contemp Urol.* 2001;13(3):47-47.
371. Peterson AC, Palminteri E, Lazzeri M, Guanzoni G, Barbagli G, Webster GD. Heroic measures may not always be justified in extensive urethral stricture due to lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *Urology.* Sep 2004;64(3):565-8. doi:10.1016/j.urology.2004.04.035
372. Barbagli G, Palminteri E, Balò S, et al. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethral stricture diseases. *Urol Int.* 2004;73(1):1-5. doi:10.1159/000078794
373. Kurtzman JT, Blum R, Brandes SB. One-Stage Buccal Mucosal Graft Urethroplasty for Lichen Sclerosus-Related Urethral Stricture Disease: A Systematic Review and Pooled Proportional Meta-Analysis. *J Urol.* Oct 2021;206(4):840-853. doi:10.1097/ju.0000000000001870
374. Chodisetti S, Boddepalli Y, Kota M. Repair of panurethral stricture: Proximal ventral and distal dorsal onlay technique of buccal mucosal graft urethroplasty. *Arab J Urol.* Jun 2018;16(2):211-216. doi:10.1016/j.aju.2017.11.007
375. Barbagli G, Mirri F, Gallucci M, Sansalone S, Romano G, Lazzeri M. Histological evidence of urethral involvement in male patients with genital lichen sclerosus: a preliminary report. *J Urol.* Jun 2011;185(6):2171-6. doi:10.1016/j.juro.2011.02.060
376. Levine LA, Strom KH, Lux MM. Buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture repair: evaluation of the impact of stricture location and lichen sclerosus on surgical outcome. *J Urol.* Nov 2007;178(5):2011-5. doi:10.1016/j.juro.2007.07.034
377. Folaranmi SE, Corbett HJ, Losty PD. Does application of topical steroids for lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans) affect the rate of circumcision? A systematic review. *J Pediatr Surg.* Nov 2018;53(11):2225-2227. doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.12.021
378. Snodgrass W, Blanquel JS, Bush NC. Recurrence after management of meatal balanitis xerotica obliterans. *J Pediatr Urol.* Apr 2017;13(2):204.e1-204.e6. doi:10.1016/j.jpuro.2016.10.014
379. Kiss A, Király L, Kutasy B, Merksz M. High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol.* Jul-Aug 2005;22(4):305-8. doi:10.1111/j.1525-1470.2005.22404.x
380. Kumar KS, Morrel B, van Hees CLM, van der Toorn F, van Dorp W, Mendels EJ. Comparison of lichen sclerosus in boys and girls: A systematic literature review of epidemiology, symptoms, genetic background, risk factors, treatment, and prognosis. *Pediatr Dermatol.* May 2022;39(3):400-408. doi:10.1111/pde.14967
381. Homer L, Buchanan KJ, Nasr B, Losty PD, Corbett HJ. Meatal stenosis in boys following circumcision for lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *J Urol.* Dec 2014;192(6):1784-8. doi:10.1016/j.juro.2014.06.077
382. Wilkinson DJ, Lansdale N, Everitt LH, et al. Foreskin preputioplasty and intralesional triamcinolone: a valid alternative to circumcision for balanitis xerotica obliterans. *J Pediatr Surg.* Apr 2012;47(4):756-9. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.10.059
383. Lansdale N, Arthur F, Corbett HJ. Circumcision versus preputioplasty for balanitis xerotica obliterans: a randomised controlled feasibility trial. *BJU Int.* Dec 2021;128(6):759-765. doi:10.1111/bju.15508
384. Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int.* Sep 2000;86(4):459-65. doi:10.1046/j.1464-410x.2000.00772.x

385. Gargollo PC, Kozakewich HP, Bauer SB, et al. Balanitis xerotica obliterans in boys. *J Urol*. Oct 2005;174(4 Pt 1):1409-12. doi:10.1097/01.ju.0000173126.63094.b3
386. Mirastschijski U, Schwenke C, Melchior S, Cedidi C. „Buried Penis “: Aktuelle Übersicht über Ätiologie, Klassifikation und plastisch-chirurgische Rekonstruktion. *Handchirurgie· Mikrochirurgie· Plastische Chirurgie*. 2017;49(02):78-84.
387. Monn MF, Chua M, Aubé M, et al. Surgical management and outcomes of adult acquired buried penis with and without lichen sclerosus: a comparative analysis. *Int Urol Nephrol*. 2020;52:1893-1898.
388. Barbagli G, Perovic S, DjinoVIC R, Sansalone S, Lazzeri M. Retrospective descriptive analysis of 1,176 patients with failed hypospadias repair. *J Urol*. Jan 2010;183(1):207-11. doi:10.1016/j.juro.2009.08.153
389. Arena S, Russo T, Impellizzeri P, Parisi S, Perrone P, Romeo C. Utility of uroflowmetry during the follow-up of children affected by balanitis xerotica obliterans (BXO). *Arch Ital Urol Androl*. Jun 30 2018;90(2):123-126. doi:10.4081/aiua.2018.2.123
390. 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*. Apr 2009;55(4):945-54. doi:10.1016/j.eururo.2008.07.046
391. Garaffa G, Shabbir M, Christopher N, Minhas S, Ralph DJ. The surgical management of lichen sclerosus of the glans penis: our experience and review of the literature. *J Sex Med*. Apr 2011;8(4):1246-53. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.02165.x
392. Morey AF. Re: Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *J Urol*. Nov 2011;186(5):1954. doi:10.1016/j.juro.2011.07.135
393. Parkash S, Gajendran V. Meatoplasty for gross urethral stenosis: a technique of repair and a review of 32 cases. *Br J Plast Surg*. Jan 1984;37(1):117-20. doi:10.1016/0007-1226(84)90054-7
394. Malone P. A new technique for meatal stenosis in patients with lichen sclerosus. *J Urol*. Sep 2004;172(3):949-52. doi:10.1097/01.ju.0000134781.43470.5f
395. Bhatt J, Malone P. Long term results of new technique of meatoplasty for meatal stenosis. WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148 ...; 2010:40-40.
396. Treiyer A, Anheuser P, Reisch B, Steffens J. [Treatment of urethral meatus stenosis due to Balanitis xerotica obliterans. Long term results using the meatoplasty of Malone]. *Actas Urol Esp*. Sep 2011;35(8):494-8. Tratamiento de la estrechez del meato uretral por balanitis xerótica obliterante: resultados a largo plazo empleando meatoplastia de Malone. doi:10.1016/j.acuro.2011.03.002
397. Barbagli G, Sansalone S, DjinoVIC R, Romano G, Lazzeri M. Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview. *Int Braz J Urol*. May-Jun 2012;38(3):307-16; discussion 316. doi:10.1590/s1677-55382012000300003
398. Singh BP, Pathak HR, Andankar MG. Dorsolateral onlay urethroplasty for anterior urethral strictures by a unilateral urethral mobilization approach. *Indian J Urol*. Apr 2009;25(2):211-4. doi:10.4103/0970-1591.52919
399. Meeks JJ, Barbagli G, Mehdiratta N, Granieri MA, Gonzalez CM. Distal urethroplasty for isolated fossa navicularis and meatal strictures. *BJU Int*. Feb 2012;109(4):616-9. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10248.x
400. Venn SN, Mundy AR. Urethroplasty for balanitis xerotica obliterans. *Br J Urol*. May 1998;81(5):735-7. doi:10.1046/j.1464-410x.1998.00634.x
401. Das S, Tunuguntla HS. Balanitis xerotica obliterans--a review. *World J Urol*. Dec 2000;18(6):382-7. doi:10.1007/pl00007083
402. Martínez-Piñeiro L. Editorial comment on: Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur Urol*. Apr 2009;55(4):954; discussion 955-6. doi:10.1016/j.eururo.2008.07.047
403. Dubey D, Sehgal A, Srivastava A, Mandhani A, Kapoor R, Kumar A. Buccal mucosal urethroplasty for balanitis xerotica obliterans related urethral strictures: the outcome of 1 and 2-stage techniques. *J Urol*. Feb 2005;173(2):463-6. doi:10.1097/01.ju.0000149740.02408.19
404. Kulkarni S, Kulkarni J, Kirpekar D. A new technique of urethroplasty for balanitis xerotica obliterans. *J Urol*. 2000;163(Suppl):352.

405. Trivedi S, Kumar A, Goyal NK, Dwivedi US, Singh PB. Urethral reconstruction in balanitis xerotica obliterans. *Urol Int*. 2008;81(3):285-9. doi:10.1159/000151405
406. Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, Cavalcanti A. Bulbar urethroplasty using the dorsal approach: current techniques. *Int Braz J Urol*. Mar-Apr 2003;29(2):155-61. doi:10.1590/s1677-55382003000200012
407. Sauder MB, Linzon-Smith J, Beecker J. Extragenital bullous lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2014;71(5):981-4. doi:10.1016/j.jaad.2014.06.037
408. Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauer EA, Eisen AZ. Morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Clinical and histopathologic studies in patients with combined features. *J Am Acad Dermatol*. Sep 1980;3(3):271-9. doi:10.1016/s0190-9622(80)80190-3
409. Shiver M, Papasakelariou C, Brown JA, Wirges M, Kincannon J. Extragenital bullous lichen sclerosus in a pediatric patient: a case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. May-Jun 2014;31(3):383-5. doi:10.1111/pde.12025
410. Uthayakumar AK, Kravvas G, Bunker CB. Extragenital lichen sclerosus arising in tattooed skin. *BMJ Case Rep*. Jan 6 2022;15(1)doi:10.1136/bcr-2021-246216
411. Glaser KS, Glaser EN, Piliang M, Anthony J. Extragenital lichen sclerosus et atrophicus within a skin graft scar. *JAAD Case Rep*. Oct 2018;4(9):938-940. doi:10.1016/j.jdc.2018.09.007
412. Bevans SL, Keeley JM, Sami N. Oral lichen sclerosus-a review of clinical presentation, treatment, and clinical outcomes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. Oct 2017;124(4):e243-e248. doi:10.1016/j.oooo.2017.07.005
413. Kakko T, Salo T, Siponen MK. Oral lichen sclerosus: a systematic review of reported cases and two new cases. *Int J Dermatol*. May 2018;57(5):521-528. doi:10.1111/ijd.13870
414. Trokoudes D, Lewis FM. Lichen sclerosus - the course during pregnancy and effect on delivery. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Dec 2019;33(12):e466-e468. doi:10.1111/jdv.15788
415. Dalziel KL. Effect of lichen sclerosus on sexual function and parturition. *J Reprod Med*. May 1995;40(5):351-4.
416. Nguyen Y, Bradford J, Fischer G. Lichen sclerosus in pregnancy: A review of 33 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Dec 2018;58(6):686-689. doi:10.1111/ajo.12812
417. Kolitz E, Gammon L, Mauskar M. Vulvar lichen sclerosus in women of reproductive age. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. Feb 22 2021;34(3):349-351. doi:10.1080/08998280.2021.1885093
418. Helm KF, Gibson LE, Muller SA. Lichen sclerosus et atrophicus in children and young adults. *Pediatr Dermatol*. Jun 1991;8(2):97-101. doi:10.1111/j.1525-1470.1991.tb00294.x
419. Haefner HK, Pearlman MD, Barclay ML, Selvaggi SM. Lichen sclerosus in pregnancy: presentation of two cases. *J Low Genit Tract Dis*. Oct 1999;3(4):260-3. doi:10.1046/j.1526-0976.1999.34008.x
420. Mahé A, Perret JL, Ly F, Fall F, Rault JP, Dumont A. The cosmetic use of skin-lightening products during pregnancy in Dakar, Senegal: a common and potentially hazardous practice. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. Feb 2007;101(2):183-7. doi:10.1016/j.trstmh.2006.06.007
421. Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 26 2015;2015(10):Cd007346. doi:10.1002/14651858.CD007346.pub3
422. Beckmann MM, Stock OM. Antenatal perineal massage for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 30 2013;(4):Cd005123. doi:10.1002/14651858.CD005123.pub3
423. Schaefer C, Peters PW, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment*. Academic Press; 2014.
424. Smith AB, Muhammad NI, Cigna ST, Krapf JM. A systematic review of sexual health consequences among women with lichen sclerosus. *Sexual Medicine Reviews*. 2023;
425. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, et al. 2015 ISSVD, ISSWSH and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *Obstet Gynecol*. Apr 2016;127(4):745-751. doi:10.1097/aog.0000000000001359

426. Bohm-Starke N, Hilliges M, Falconer C, Rylander E. Increased intraepithelial innervation in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;46(4):256-60. doi:10.1159/000010045
427. Bergeron S, Reed BD, Wessellmann U, Bohm-Starke N. Vulvodynia. *Nat Rev Dis Primers.* Apr 30 2020;6(1):36. doi:10.1038/s41572-020-0164-2
428. Kennedy CM, Nygaard IE, Bradley CS, Galask RP. Bladder and bowel symptoms among women with vulvar disease: are they universal? *J Reprod Med.* Dec 2007;52(12):1073-8.
429. Okui N, Okui M, Gambacciani M. Is Erbium/Neodymium Laser Combination Therapy an Effective Treatment Option for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome With Vulvodynia? *Cureus.* Nov 2022;14(11):e31228. doi:10.7759/cureus.31228
430. Okui N, Okui MA, Kouno Y, Nakano K. Laser Treatment for Patients With Vulvodynia and Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Case Series (The UNICORN-3 Study). *Cureus.* Jul 2023;15(7):e41786. doi:10.7759/cureus.41786
431. Padoa A, McLean L, Morin M, Vandyken C. The Overactive Pelvic Floor (OPF) and Sexual Dysfunction. Part 2: Evaluation and Treatment of Sexual Dysfunction in OPF Patients. *Sex Med Rev.* Jan 2021;9(1):76-92. doi:10.1016/j.sxmr.2020.04.002
432. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, et al. 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *J Sex Med.* Apr 2016;13(4):607-12. doi:10.1016/j.jsxm.2016.02.167
433. Frawley H, Shelly B, Morin M, et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for pelvic floor muscle assessment. *Neurourol Urodyn.* Jun 2021;40(5):1217-1260. doi:10.1002/nau.24658
434. van Reijn-Baggen DA, Han-Geurts IJM, Voorham-van der Zalm PJ, Pelger RCM, Hagens-van Miert C, Laan ETM. Pelvic Floor Physical Therapy for Pelvic Floor Hypertonicity: A Systematic Review of Treatment Efficacy. *Sex Med Rev.* Apr 2022;10(2):209-230. doi:10.1016/j.sxmr.2021.03.002
435. Shah M. Sexual function is adversely affected in the majority of men presenting with penile lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol.* Jun 2021;46(4):723-726. doi:10.1111/ced.14637
436. Rozanski AT, Zhang LT, Muise AC, et al. Conservative Management of Lichen Sclerosus Male Urethral Strictures: A Multi-Institutional Experience. *Urology.* Jun 2021;152:123-128. doi:10.1016/j.urology.2021.01.010
437. Kherlopian A, Fischer G. Does compliance to topical corticosteroid therapy reduce the risk of development of permanent vulvar structural abnormalities in pediatric vulvar lichen sclerosus? A retrospective cohort study. *Pediatr Dermatol.* Jan 2022;39(1):22-30. doi:10.1111/pde.14840
438. Kammire MS, Anderson K, Howell JO, McShane DB, Corley SB, Morrell DS. Pediatric Vulvar Lichen Sclerosus: A Survey of Disease Course. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* Oct 2021;34(5):597-602. doi:10.1016/j.jpbg.2021.04.010
439. Ellis E, Fischer G. Prepubertal-Onset Vulvar Lichen Sclerosus: The Importance of Maintenance Therapy in Long-Term Outcomes. *Pediatr Dermatol.* Jul-Aug 2015;32(4):461-7. doi:10.1111/pde.12597
440. Tausch TJ, Peterson AC. Early aggressive treatment of lichen sclerosus may prevent disease progression. *J Urol.* Jun 2012;187(6):2101-5. doi:10.1016/j.juro.2012.01.071
441. Orszulak D, Dulska A, Niziński K, et al. Pediatric Vulvar Lichen Sclerosus-A Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health.* Jul 4 2021;18(13)doi:10.3390/ijerph18137153
442. Poindexter G, Morrell DS. Anogenital pruritus: lichen sclerosus in children. *Pediatr Ann.* Dec 2007;36(12):785-91. doi:10.3928/0090-4481-20071201-07
443. Schlosser BJ, Mirowski GW. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin Obstet Gynecol.* Mar 2015;58(1):125-42. doi:10.1097/grf.0000000000000090
444. van der Avoort IA, Tiemes DE, van Rossum MM, van der Vleuten CJ, Massuger LF, de Hullu JA. Lichen sclerosus: treatment and follow-up at the departments of gynaecology and dermatology. *J Low Genit Tract Dis.* Apr 2010;14(2):118-23. doi:10.1097/LGT.0b013e3181c4bfe6
445. Yesudian PD, Sugunendran H, Bates CM, O'Mahony C. Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS.* Jul 2005;16(7):465-73, test 474. doi:10.1258/0956462054308440

446. Ventegodt S. The holistic vulva clinic: An integrative approach to the treatment of genital, sexual and non-sexual pain and the other health problems related to the female gender.
447. Simpson RC, Cooper SM, Kirtschig G, et al. Future research priorities for lichen sclerosis - results of a James Lind Alliance Priority Setting Partnership. *Br J Dermatol*. May 2019;180(5):1236-1237. doi:10.1111/bjd.17447
448. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosis: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019;15(7):1429-1439. doi:10.7150/ijbs.34613
449. Bocheńska K, Smolińska E, Moskot M, Jakóbkiewicz-Banecka J, Gabig-Cimińska M. Models in the Research Process of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. Nov 24 2017;18(12)doi:10.3390/ijms18122514
450. Kim D, Kobayashi T, Nagao K. Research Techniques Made Simple: Mouse Models of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. May 2019;139(5):984-990.e1. doi:10.1016/j.jid.2019.02.014
451. Chattopadhyay S, Arnold JD, Malayil L, et al. Potential role of the skin and gut microbiota in premenarchal vulvar lichen sclerosis: A pilot case-control study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245243. doi:10.1371/journal.pone.0245243
452. Kumar KS, Morrel B, van Hees CLM, van der Toorn F, van Dorp W, Mendels EJ. Comparison of lichen sclerosis in boys and girls: A systematic literature review of epidemiology, symptoms, genetic background, risk factors, treatment, and prognosis. *Pediatr Dermatol*. Mar 1 2022;doi:10.1111/pde.14967
453. Carlson BC, Hofer MD, Ballek N, Yang XJ, Meeks JJ, Gonzalez CM. Protein markers of malignant potential in penile and vulvar lichen sclerosis. *J Urol*. Aug 2013;190(2):399-406. doi:10.1016/j.juro.2013.01.102
454. Paolino G, Panetta C, Cota C, Muscardin L, Donati P, Di Carlo A. Lichen sclerosis and the risk of malignant progression: a case series of 159 patients. *G Ital Dermatol Venereol*. Dec 2013;148(6):673-8.
455. Potapov AL, Sirotkina MA, Matveev LA, et al. Multiphoton microscopy assessment of the structure and variability changes of dermal connective tissue in vulvar lichen sclerosis: A pilot study. *J Biophotonics*. Sep 2022;15(9):e202200036. doi:10.1002/jbio.202200036
456. Zucchi A, Cai T, Cavallini G, et al. Genital Lichen Sclerosis in Male Patients: A New Treatment with Polydeoxyribonucleotide. *Urol Int*. 2016;97(1):98-103. doi:10.1159/000443184
457. Villalpando BK, Wyles SP, Schaefer LA, Bodiford KJ, Bruce AJ. Platelet-rich plasma for the treatment of lichen sclerosis. *Plast Aesthet Res*. 2021;8doi:10.20517/2347-9264.2021.86
458. Tedesco M, Garelli V, Elia F, et al. Efficacy of injecting hybrid cooperative complexes of hyaluronic acid for the treatment of vulvar lichen sclerosis: A preliminary study. *J Cosmet Dermatol*. Mar 3 2022;doi:10.1111/jocd.14896
459. Bernhardt T, Semmler ML, Schäfer M, Bekeschus S, Emmert S, Boeckmann L. Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3873928. doi:10.1155/2019/3873928
460. Simpson RC, Kirtschig G, Selk A, et al. Core outcome domains for lichen sclerosis: a CORALS initiative consensus statement. *Br J Dermatol*. Jan 26 2023;doi:10.1093/bjd/ljac145

d. Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten

Es erfolgt nur die Darstellung von Angaben welche in thematischer Relevanz zur Leitlinie stehen.

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Karl Becker	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Dr. Alexandra Ciresa-König	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Bettina Fischer	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Dr. Susanne Fricke-Ott	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Prof. Dr. Claudia Günther	-	GSK	GSK	-	Institutionelle Finanzierung klinischer Studien	-	-	Geringe COIs bei Therapie Keine alleinige Leitungsfunktion
Prof. Dr. Andreas Günthert	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Dr. Christine Hirchenhain	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
PD Dr. Gudula Kirtschig	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Narayani Helga Köllmann	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Prof. Dr. Alexander Kreuter	-		InfectoPhar- m; MSD	-	-	-	-	Geringe COIs bei Therapie Keine alleinige Leitungsfunktion
Dr. Bartosz Malisiewicz		Almirall	Almirall	-	-	-	-	Geringe COIs bei Therapie

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								Keine alleinige Leitungsfunktion
Dr. Felix Neis	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
PD Dr. Dan mon O'Dey	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Prof. Dr. Hagen Ott	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Dr. Martin Promm	-	-	Kaymogyn;	-	-	-	-	Geringe COIs bei Therapie Keine alleinige Leitungsfunktion
Prof. Dr. Regina Renner	-	Klinge Pharma	Amgen	-	Studienambula- nz Hautklinik Erlangen	-	-	Geringe COIs bei Therapie Keine alleinige Leitungsfunktion
Prof. Dr. Anne-Rose Schardt	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Dr. Ines Schweizer	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Prof Dr. Raimund Stein	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Dr. Jan Ter-Nedden	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Prof. Dr. Gerda Trutnovsky	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs
Agnes Wand	-	-		Elsevier	-	-	-	Keine COIs
PD Dr. Gerhard Weyandt	-	-	-	-	-	-	-	Keine COIs

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Linn Wölber	-	Seagen; GSK	Seagen; GSK; Pfizer;	-	Lumenis	-	-	Geringe COIs bei Therapie Keine alleinige Leitungsfunktion

¹ In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 06/2025

Nächste Überprüfung geplant: 06/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online