

Lichen Sclerosus Richtlijn 2020

Conceptversie 26-10-2020

Colofon

© [2020] Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Postbus 8552, 3503 RN Utrecht
Telefoon: 030 2006 800
E-mail: secretariaat@nvdv.nl
Definitieve versie: [datum invoegen definitieve versie]

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen.

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE.....	2
VERANTWOORDING	3
DOEL EN DOELGROEP	3
SAMENSTELLING WERKGROEP.....	3
WERKGROEPLEDEN – 2020	4
WERKGROEPLEDEN – 2012	5
BELANGENVERKLARINGEN.....	5
INBRENG PATIËNTENPERSPECTIEF	6
IMPLEMENTATIE.....	6
WERKWIJZE.....	6
AUTORISATIE	11
LITERATUUR	11
INLEIDING	13
ALGEMENE INLEIDING (2012)	13
MEETINSTRUMENTEN (2020)	13
OVERZICHT UITGANGSVRAGEN	15
OVERZICHT AANBEVELINGEN.....	16
EPIDEMIOLOGIE (2012).....	20
DIAGNOSTIEK EN KLINISCH BEELD (2012).....	21
KLINISCH BEELD.....	21
DIAGNOSTIEK.....	22
ETIOLOGIE (2020).....	25
PROGNOSE ANOGENITALE LICHEN SCLEROSUS (2012).....	29
LOKALE THERAPIE (2020)	32
LOKALE CORTICOSTEROÏDEN	34
LOKALE CALCINEURINEREMMERS.....	38
OVERIGE LOKALE THERAPIEËN.....	42
ONDERHOUDSBEHANDELING (2020).....	45
FOTODYNAMISCHE THERAPIE (2020).....	56
SYSTEMISCHE THERAPIE (2020).....	63
ACITRETINE 30 MG VERSUS PLACEBO	64
CHIRURGISCHE BEHANDELING ANOGENITALE LICHEN SCLEROSUS (2020)	70
MANNEN	70
VROUWEN	71
OVERIGE THERAPIE (2020).....	74
ADIPOSE-DERIVED STAMCELLEN EN AUTOLOOG PLATELET-RICH PLASMA	74
LASER THERAPIE	75
LICHTTHERAPIE	76
LICHEN SCLEROSUS BIJ KINDEREN (2020).....	78
KWALITEIT VAN LEVEN (2020)	88
VOORLICHTING EN BEGELEIDING (2020).....	95

Verantwoording

Geldigheid

De richtlijn Lichen Sclerosus 2020 betreft een modulaire herziening van de oorspronkelijke richtlijn uit 2012. Voor het herzien van deze richtlijn is de werkgroep uit 2012 deels in stand gehouden. De werkgroep werd opgesteld voor de richtlijnen Lichen Sclerosus en Lichen Planus tezamen. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Zie voor een toelichting van de werkwijze van de richtlijn 2012 en de modulaire herziening onder het kopje 'Werkwijze'. De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door arts-onderzoekers van de NVDV en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn over Lichen Sclerosus is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met lichen sclerosus.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met lichen sclerosus, bijvoorbeeld dermatologen, gynaecologen, pathologen, urologen, kinderartsen, allergologen, MDL-artsen, huisartsen, geregistreerde seksuologen, geregistreerde bekkenfysiotherapeuten, verloskundigen, , psychologen en verpleegkundigen. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar op de website van de NVDV (www.nvdv.nl) en zal er informatie op www.thuisarts.nl verschijnen.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met lichen sclerosus en patiënten vertegenwoordiger(s) [Stichting Lichen Sclerosus] (zie voor het overzicht van de werkgroepleden de tabel hieronder).

Wetenschappelijke verenigingen zoals de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging voor Seksuologie (NVVS), Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU), Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB), Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) werden voor de knelpuntenanalyse en commentaarronde uitgenodigd.

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Richtlijnwerkgroep Lichen Sclerosus en Lichen Planus

Werkgroepid	Affiliatie en vereniging
Drs. C.L.M. van Hees, voorzitter, dermatoloog	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. M.L. Bandell, gynaecoloog, seksuoloog NVVS/FECSM	Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht, Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging voor Seksuologie (NVVS)
E. Bol-van den Hil, mondhygiënist	Nederlandse Vereniging van Mondhygiënisten (NVM)
C.W.L. van den Bos, bekkenfysiotherapeut, MSPT	Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB)
T. Breedveld, tandarts	Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen (NWWT)
Dr. G.R. Dohle, uroloog	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog n.p.	Directeur NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. A. Glansdorp, huisarts en kaderhuisarts urogynaecologie	Leiden, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
S. Groot, patiëntvertegenwoordiger, secretaris Lichen Planus Vereniging Nederland	Lichen Planus Vereniging Nederland (LPVN)
Dr. W.A. ter Harmsel, gynaecoloog	Roosevelt Kliniek, Leiden, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
Drs. I. Hendriks, dermatoloog	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
J. Janssens, verpleegkundig specialist	Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom en Roosendaal, Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
Dr. M.J. ten Kate-Booij, gynaecoloog	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
Dr. E.H. van der Meij, MKA-chirurg	Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA)
Drs. E.J. Mendels, dermatoloog	Sophia Kinderziekenhuis - Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Dr. J.M. Oldhoff, dermatoloog	Universitair Medisch Centrum Groningen, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. M.C. Raadgers, bekkenfysiotherapeut, bewegingswetenschapper	Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB)
Drs. M.J. Ramakers, arts-seksuoloog NVVS	Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging Voor Seksuologie (NVVS)
Drs. L.M.T. van der Spek-Keijser, dermatoloog	Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom en Roosendaal, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
E. Swanborn, patiëntvertegenwoordiger, voorzitter stichting Lichen Sclerosus	Stichting Lichen Sclerosus (SLS)
Drs. H. Vermaat, dermatoloog	Spaarne Gasthuis, Haarlem, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Nederlandse Vereniging voor Vulva Pathologie (NVvVP)
Drs. A.H.I. Witterland, ziekenhuisapotheker	Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA)
Drs S.A.A. Wolt-Plompen, kinderarts	Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
M. Hofhuis, MSc, arts-onderzoeker (secretaris) t/m oktober 2019	Bureau NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
L.S. van der Schoot, MSc, arts-onderzoeker (secretaris) t/m november 2019	Bureau NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

E. de Booi, MSc, arts-onderzoeker (secretaris) vanaf november 2019	Bureau NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Ondersteuning werkgroep	Affiliatie en vereniging
Dr. W.A. van Enst, epidemioloog	Bureau NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Werkgroepleden – 2012

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

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen is opgenomen in

bijlage 1. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVDV.

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door afvaardiging van patiëntenvertegenwoordigers in de richtlijnwerkgroep (zie ook samenstelling van de werkgroep). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan patiëntvereniging Stichting Lichen Sclerosus (SLS).

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn(module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt via het internet verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Tevens zal een samenvatting worden gemaakt. De voorlichtingsfolder van de NVDV zal worden afgestemd op de richtlijn. Er zal informatie voor patiënten op www.thuisarts.nl verschijnen.

Werkwijze

De werkgroep lichen sclerosus heeft in 2020 de vraag- en doelstellingen van deze richtlijn met elkaar afgestemd en uitgewerkt. De eerste versie van de richtlijn stamt uit 2012. Hieronder wordt de werkwijze van de richtlijn 2012 en de werkwijze van de geüpdatete hoofdstukken in 2020 apart van elkaar toegelicht.

Werkwijze richtlijn 2012

De Stichting Lichen Sclerosus heeft de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) verzocht het initiatief te nemen om een multidisciplinaire richtlijn op te stellen voor patiënten met lichen sclerosus. Op deze manier wilden zij bereiken dat de kwaliteit van zorg verbeterd. Daarbij gaat het om de hieronder geformuleerde uitdagingen, valkuilen en knelpunten uit de praktijk:

- meer bekendheid voor de aandoeningen bij huisartsen en tandartsen
- meer tijd en aandacht tijdens het consult van de dermatoloog, gynaecoloog en andere specialisten
- betere begeleiding door bijvoorbeeld GZ-psycholoog, seksuoloog NVVS en/of bekkenfysiotherapeut
- meer uniformiteit in diagnostiek en behandeling zowel tussen centra onderling als tussen disciplines/specialismen
- adequate follow-up in verband met functionele klachten en maligne ontaarding

Het doel van de richtlijnen is dat over deze punten overeenstemming werd bereikt en dat de aanbevelingen die hieruit voortvloeien ook in de praktijk worden ingevoerd.

De multidisciplinaire richtlijn Lichen sclerosus 2012 zijn tot stand gekomen met financiële steun van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS), de Stichting Lichen Sclerosus en de Lichen Planus Vereniging.

De werkgroep 2012 werkte gedurende 1,5 jaar (3 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. In de eerste vergadering werden knelpunten en wensen ten aanzien van de richtlijn geïnventariseerd. De werkgroep formuleerde aan de hand hiervan de in de richtlijn vermelde uitgangsvragen. Deze werden op het bureau van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) uitgewerkt tot een PICO zoekvraag. Via systematische zoekopdrachten en reference checking is bruikbare literatuur verzameld, met hulp van een informatiespecialist werkzaam bij de Orde van Medisch Specialisten. Deze literatuur werd ingeladen in Reference Manager en ontdebeld. De ondersteuners op het bureau van de NVDV hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens werden er teksten geschreven, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Deze teksten, op basis van de evidence tabellen uit de literatuur, werden tijdens een tweedaagse vergadering besproken en van nuances en aanbevelingen voorzien. Na verdere discussie

binnen de gehele richtlijnwerkgroep werd de tekst verder afgestemd. Bij dit proces is dankbaar gebruikgemaakt van reeds bestaande richtlijnen op het gebied van lichen sclerosus en lichen planus, in het bijzonder de “Multiprofessional Guidelines for the Management of the Patiënt with Lichen Sclerosus” van de British Association of Dermatologists. [Neill 2010] Deze richtlijntekst is voor een aantal richtlijngedeeltes de basistekst geweest. De richtlijn is beoordeeld met het AGREE instrument. Hieruit kwam naar voren dat de zoekactie in de literatuur niet helder is weergegeven. Om deze reden had de zoekactie geen beperking op de publicatiedatum, zodat de literatuur van richtlijn vergeleken kon worden met de gevonden literatuur uit de zoekactie en de literatuur aangedragen door de werkgroepleden en door ‘reference checking’. De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in voorjaar 2012 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Men is in staat gesteld om via websites van de desbetreffende verenigingen commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

De aanbevelingen uit de richtlijn 2012 zijn voor zover mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, EMBASE. Er werd niet beperkt op publicatiedatum, tijdschrift, leeftijd of geslacht. De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) Engelstalige, Duitstalige, Franstalige of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als ‘full paper’. Vanwege het veelal ontbreken van randomized controlled trials werd er voor de meeste zoekacties niet beperkt op de fundamentele opzet van de studie.

Algemene exclusiecriteria waren:

- Dubbele publicaties
- Taal anders dan Nederlands, Engels, Duits en Frans
- Case series met minder dan 5 patiënten

De zoekacties zijn met behulp van de PICO systematiek opgebouwd. Dit houdt in dat voor elke uitgangsvraag een zoekvraag is geformuleerd waarbij zoveel mogelijk deze structuur is gehanteerd, te weten Patiënt – Interventie – Controle – Outcome. De zoekvragen hebben de P als gemeenschappelijke onderdeel, de overige onderdelen van de PICO werden geformuleerd op basis van de uitgangsvraag. Zie voor de zoekstrategieën bijlage 2.

Van de geselecteerde referenties op basis van titel en/of abstract werd de full-tekst aangevraagd. Op basis van full-tekst artikelen werd vervolgens verder geselecteerd en werden artikelen zonder informatie over de betreffende uitgangsvraag geëxcludeerd. De overgebleven artikelen werden full-tekst beoordeeld op kwaliteit en inhoud. Per deelonderwerp is vervolgens een evidence tabel opgesteld (zie evidence tabellen in bijlage 6).

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

Werkwijze richtlijn 2020

De update in 2020 betrof een modulaire herziening, waarbij tijdens de knelpuntenanalyse is bepaald welke onderdelen een update behoeften. De geüpdate onderdelen zijn geheel herzien en herschreven. De overige onderdelen van de richtlijn zijn door de werkgroep beoordeeld op actualiteit en indien van toepassing tekstueel gewijzigd.

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [Medisch Specialistische Richtlijnen] Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II-instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. [Brouwers 2010] Voor een stap-voor-stapbeschrijving hoe een evidence-based

richtlijn tot stand komt, wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

In de eerste vergadering zijn knelpunten en wensen ten aanzien van de richtlijn geïnventariseerd door de werkgroep, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met lichen sclerosus en patiëntenvertegenwoordiger(s).

De werkgroep heeft de aanbevelingen beoordeeld uit de eerdere richtlijn uit 2012 op noodzaak tot revisie. De werkgroep heeft vervolgens een lijst met knelpunten opgesteld en de knelpunten geprioriteerd op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep uitgangsvragen opgesteld (zie [blz. 15](#) voor een overzicht). Per uitgangsvraag zijn klinisch relevante uitkomstmaten opgesteld, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten is gekeken. De werkgroep heeft deze uitkomstmaten gewaardeerd volgens hun relatieve klinisch belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen.

Primair:

- Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal)
- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten aan het eind van de studie (cruciaal)
- Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)

Secundair:

- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk)
- Behandelingstevredenheid volgens patiënten (belangrijk)
- Duur van remissie (belangrijk)

Voor lichen sclerosus bestaan geen gevalideerde, gestandaardiseerde meetinstrumenten voor effectiviteit.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

De zoekactie is met behulp van de PICO-systematiek opgebouwd. De zoekvragen hebben de P als gemeenschappelijke onderdeel. De overige onderdelen van de PICO werden geformuleerd op basis van de uitgangsvraag.

De volgende afbakening is gebruikt:

Voor de P: Patiënten met lichen sclerosus

Voor de I: elke behandeling voor lichen sclerosus

Voor de C: geen behandeling, placebo behandeling, andere behandelingen voor lichen sclerosus

Voor de O: zie hierboven.

Er is geen leeftijd limitatie aangehouden. Uitgesloten werden studies zonder originele gegevens (reviews), case control studies en studies met minder dan tien deelnemers (N<10). Voor publicatiedatum werden geen criteria gehanteerd. Er is een restrictie aangehouden voor Nederlandstalige en Engelstalige publicaties.

Voor therapeutische uitgangsvragen werden vergelijkende, gecontroleerde studies geïncludeerd. Studies die geen spreidingsmaten rapporteren of die middelen beschrijven die in Nederland niet beschikbaar zijn werden geëxcludeerd.

Er werd één systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase, Medline en de Cochrane library in april 2020. Verder werden de studies uit de richtlijn 2012 nagelopen indien deze ontbraken bij de zoekstrategie. De aldus gevonden studies zijn door twee arts-onderzoekers van de NVDV (MH en LvdS) onafhankelijk van elkaar geselecteerd op basis van titel en abstract en vooraf opgestelde selectiecriteria per uitgangsvraag. Bij discrepantie is een derde persoon gevraagd (CvH). De beoordeling en uiteindelijke selectie op basis van volledige tekst is tevens gedaan door de arts-onderzoekers van de NVDV. De geselecteerde studies zijn gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De zoekstrategie is te vinden in bijlage 2.

Kwaliteitsbeoordeling wetenschappelijk bewijs

De beoordeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs en de onderzoeksgegevens is in de modulaire herziening van de richtlijn voor het grootste deel tot stand gekomen met de GRADE-methode.

Kwaliteitsbeoordeling wetenschappelijk bewijs middels GRADE

Bij de GRADE-methode (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation) worden individuele studies systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. [Schünemann 2013]

Tabel 1 geeft een kort overzicht van de indeling van methodologische kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs volgens GRADE. De beoordelingen van de methodologische kwaliteit kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB)-tabellen in bijlage 5. Hiervoor is gebruikgemaakt van de Cochrane risk of bias tool. [Higgins 2011].

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag (zie tabel 1). Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie. [Schünemann, 2013] De kwaliteit van het bewijs per interventie per uitkomstmaat is te vinden in de tabellen met de Summary of Findings. [bijlage 6]

Een volledige uitleg over de GRADE-methode valt buiten het bestek van deze richtlijn, zie hiervoor het 'GRADE handbook'. [Schünemann 2013, www.gradeworkinggroup.org]

Tabel 1. Indeling van kwaliteit van wetenschappelijk bewijs volgens GRADE

GRADE-systeem		
Kwaliteitsindeling bewijs	- Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Redelijk	- er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.
Startkwalificatie	- Gerandomiseerd onderzoek = hoog - Observationale studie = laag	
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verlagen*	- Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie - Indirectheid van het bewijs - Belangrijke inconsistentie tussen studies - Imprecisie - Grote kans op 'publicatiebias'	

Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verhogen**	<ul style="list-style-type: none"> - Sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van > 2 ($< 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1) - Zeer sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van > 5 ($< 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2) - Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1) - Alle plausibele 'confounders' zonder het effect te hebben verminderd (+1)
--	---

* Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met 1 stap of bij zeer ernstige beperkingen met 2 stappen.

** Verhogen kan alleen indien er geen beperkingen zijn t.a.v. de studiekwaliteit, imprecisie, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde studies zijn overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïncludeerde studies' zie bijlage 4. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur met betrekking op de vooraf opgestelde uitkomstmaten zijn beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies zijn de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Formuleren van conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, of indien de kwaliteit van de literatuur onvoldoende was, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten werden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overige overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs, de belangrijkste overige overwegingen en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht of het niveau van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling.

Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur).

Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling beschreven (zie bijlage 7).

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Een richtlijn beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een richtlijn in een register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de richtlijn beschreven zorg verzekerde zorg is. Informatie over kosten zoals beschreven in de richtlijn is gebaseerd op beschikbare gegevens ten tijde van schrijven.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren zijn verzameld in een commentaarformulier/tabel en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren is de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd ter autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. Zie daarvoor paragraaf 'Autorisatie'.

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door: [alle verenigingen en (patiënt)organisaties noemen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geaccordeerd] op [Maand en jaartal autorisatie invoegen].

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Online beschikbaar op <http://richtlijnen database.nl/> Laatst geraadpleegd op [DATUM geraadpleegd voor concepttekst]
- Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. Br J Dermatol. 2010 Oct;163(4):672-82. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09997.
- Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Afkortingenlijst

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
BI	BetrouwbaarheidsInterval
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CT	Computer Tomografie
EBRO	Evidence Based RichtlijnOntwikkeling
EQ	Erythroplasie van Queyrat
GRADE	Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HPN	Huidpatiënten Nederland
HPV	Humaan papillomavirus
HR	Hazard Ratio
FFA	Frontal Fibrosing Alopecia
KIDZ	Kwaliteit, Inzicht en Doelmatigheid in de medisch specialistische Zorg
KIMS	Kennisinstituut van Medisch Specialististen
LP	Lichen Planus
LPP	Lichen Planopilaris
LS	Lichen Sclerosus
NFU	Nederlandse Federatie Universitair Medische Centra
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NSAID	Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVM	Nederlandse Vereniging voor Mondhygiënisten
NVMKA	Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
NVFB	Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie
NVvVP	Nederlandse Vereniging voor Vulva Pathologie
NVvP	Nederlandse Vereniging voor Pathologie
NVVS	Nederlandse Wetenschappelijk Vereniging Voor Seksuologie
NVU	Nederlandse Vereniging voor Urologie
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
NVZA	Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers
OR	Odds Ratio
OTC	<i>Over the counter</i> geneesmiddel (zelfzorgmedicatie)
PICO	Patient Intervention Comparison Outcome
PeIN	Peniele Intraepitheliale Neoplasie
RCT	Randomized Controlled Trial
RoB	Risk of Bias
SKMS	Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen
SKPC	Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten
TNM	Tumor Node Metastasis
UV(-B)	Ultraviolet
VIG	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
VIN	Vulvaire Intraepitheliale Neoplasie
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
WGBO	Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst
ZN	Zorgverzekeraars Nederland

DBC = Diagnose Behandeling Combinatie

MRI = Magnetic Resonance Imaging

NVVA = Nederlandse Vereniging voor Allergologie

PALGA = Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief

Inleiding

Algemene inleiding (2012)

Lichen sclerosus is een veelvoorkomende chronische inflammatoire huidaandoening bij zowel volwassenen en kinderen. De grootste groep wordt waarschijnlijk gevormd door postmenopauzale vrouwen, echter betrouwbare prevalentiecijfers voor beide seksen ontbreken. Lichen sclerosus komt voornamelijk voor in het anogenitale gebied, hoewel bij tot 20% van de patiënten ook extragenitale laesies optreden. Bij mannen wordt soms in plaats van lichen sclerosus gesproken over balanitis xerotica obliterans (BXO).

Lichen sclerosus is een chronische huidaandoening, waarbij de huid langzaam zijn elasticiteit verliest. Hierdoor voelt de huid vast en strak aan en wordt de huid wit van kleur. Klinisch wordt lichen sclerosus dan ook gekenmerkt door voortschrijdende sclerosering van de huid met verlies van architectuur. Jeuk, branderigheid en pijnklachten in de genitaalstreek staan op de voorgrond. Er treedt verlies van elasticiteit en verlittekening op waardoor de binnenste en buitenste schaamlippen met elkaar kunnen vergroeien en/of de voorhuid van de clitoris of penis gaat verstrakken en vernauwen. Hierdoor kan geslachtsgemeenschap als pijnlijk worden ervaren en soms geheel onmogelijk zijn. Lichen sclerosus is geen infectieziekte, en is dus niet besmettelijk. De behandeling bestaat meestal uit topische therapie met daarnaast psychologische begeleiding, seksuologische begeleiding en bekkenfysiotherapie.

Maligne ontanding in de vorm van plaveiselcelcarcinoom komt voor, maar is zeldzaam. In deze richtlijn wordt ingegaan op het risico op het ontwikkelen van een maligniteit van de penis, vulva of anus bij patiënten met lichen sclerosus. Voor de diagnostiek en behandeling van maligniteiten wordt nadrukkelijk verwezen naar bestaande richtlijnen over carcinomen van de penis, de vulva, de anus en de intra-epitheliale neoplasieën van de vulva (VIN) en penis (PIN – voorheen M Bowen / Erythroplasie van Querat). Deze zijn te raadplegen op www.oncoline.nl.

De aanpak van lichen sclerosus stelt de clinicus voor vele praktische uitdagingen, knelpunten en valkuilen, daarom zijn duidelijke richtlijnen nodig voor controles en verwijzing:

- De onderliggende oorzaak is (nog) niet opgehelderd.
- Vaak wordt de aandoening niet herkend.
- Behandeling is niet curatief en aan elke behandeling zitten specifieke nadelen verbonden.
- Het klinisch en symptomatisch beloop is variabel, waarbij er een slechte correlatie tussen klinische symptomen en de duur en ernst van de ziekte bestaat.
- Het op de voorgrond staan van de klacht 'jeuk' leidt er niet zelden toe dat patiënten ten onrechte worden behandeld voor een candida-infectie. Door het wisselend beloop van lichen sclerosus lijkt dit soms effectief.
- De klinische symptomen kunnen verward worden met de symptomen van seksueel misbruik, met name bij kinderen.
- Patiënten ervaren een significante ziektelast: door symptomen zoals jeuk, pijn en de genitale verlittekening is er een behoorlijke negatieve invloed op de kwaliteit van leven, en meer specifiek op de seksualiteit en op de seksuele relatie.
- Er is kans op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom.
- Bijkomende problemen als secundaire infectie, contacteczeem, vulvodynie, bekkenbodempertone, meatusstenose, peniele dysesthesie, Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), obstipatie en psychoseksuele problemen moeten als zodanig herkend worden en behandeld.

Meetinstrumenten (2020)

Er bestaan geen gevalideerde meetinstrumenten voor lichen sclerosus. In de systematische review van Simpson *et al.* werd gekeken naar de manier van rapporteren van uitkomstmaten in RCT's over vulvaire aandoeningen. [Simpson 2013] Er werden 28 RCT's geïnccludeerd

waarvan 9 over lichen sclerosus. Veel trials beschreven geen methode van het meten van uitkomsten. De meest voorkomende patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten waren reductie in pijn en een algemene verbetering van symptomen (patient global assessment; PaGA). De meest voorkomende clinician-rated uitkomstmaat was een algemene beoordeling van de laesies (physician global assessment; PGA). Er waren echter geen gestandaardiseerde methoden voor het meten van deze uitkomstmaten.

Verder worden er generieke meetinstrumenten gebruikt, zoals VAS pijn en jeuk en vragenlijsten voor kwaliteit van leven. Zie voor meetinstrumenten over kwaliteit van leven het hoofdstuk 'Kwaliteit van leven' op [blz. 88](#).

Literatuur

- Simpson RC, Thomas KS, Murphy R. Outcome measures for vulval skin conditions: a systematic review of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology* 2013;169:494–501.

Overzicht uitgangsvragen

In 2012 werden de volgende hoofdstukken geformuleerd:

Epidemiologie

Diagnostiek en klinisch beeld

Prognose anogenitale lichen sclerosus

Chirurgische behandeling anogenitale lichen sclerosus

In 2020 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

Etiologie

- Wat is de etiologie van lichen sclerosus?

Lokale therapie

- Wat is de effectiviteit van lokale therapie bij patiënten met lichen sclerosus?

Onderhoudstherapie

- Wat is de effectiviteit van onderhoudstherapie bij patiënten met anogenitale lichen sclerosus?

Fotodynamische therapie

- Wat is de effectiviteit van fotodynamische therapie bij patiënten met anogenitale lichen sclerosus?

Systemische therapie

- Wat is de effectiviteit van systemische therapie bij patiënten met lichen sclerosus?

Lichen sclerosus bij kinderen

- Wat zijn de therapeutische opties bij kinderen met lichen sclerosus?

Overzicht aanbevelingen

Diagnostiek en klinisch beeld (2012)

Bij iedere patiënt met genitale LS is, naast inspectie van het genitaal, inspectie van het perineum, de anus en de bilnaad noodzakelijk.

Bij iedere patiënt met anogenitale LS dient gevraagd te worden naar huidafwijkingen elders op het lichaam en dient totale huidinspectie plaats te vinden. Bij extra-genitale LS dient gevraagd te worden naar anogenitale huidafwijkingen en inspectie van het anogenitale gebied plaats te vinden.

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

Een stansbiopt wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid
2. Verdenking op neoplasie
3. Onvoldoende resultaat van de ingestelde therapie

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

Het gebruik van dermatocorticosteroiden kan het histologisch beeld beïnvloeden, en moet daarom worden vermeld op het pathologie-formulier.

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

Etiologie (2012)

Routinematig screenen op auto-immuunziekten is niet nodig.

LS kan familiair voorkomen en daarom is het zinvol om te vragen naar familieleden met vergelijkbare klachten.

Prognose (2012)

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

Lokale therapie (2020)

Mannen en vrouwen

Wij bevelen gebruik van indifferente middelen meerdere malen per dag aan voor patiënten met LS als essentieel onderdeel van de behandeling, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben boven crèmes. Van belang is te benadrukken dat er ruim en vaak gesmeerd mag worden.

Wij bevelen, naast een emolliens, sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkende lokale corticosteroïden aan als eerste keus behandeling voor patiënten met LS, waarbij zalven bij anogenitale LS de sterke voorkeur hebben boven crèmes. Overweeg te starten met éénmaal daagse applicatie gedurende 4 weken en vervolgens af te bouwen naar een intermitterend onderhoudsschema op geleide van de klachten en klinische verschijnselen van de patiënt. Van belang is te benadrukken dat alleen het aangedane gebied ingesmeerd dient te worden.

Overweeg behandeling met tacrolimus 0,1% zalf bij patiënten met LS indien lokale corticosteroïden onvoldoende effectief zijn, bijwerkingen geven of gecontra-indiceerd zijn.

We bevelen behandeling met calcipotriol 0,005% zalf of tretinoïne 0,05% crème niet aan voor de behandeling van LS. Er zijn onvoldoende gegevens bekend over de effectiviteit.

Onderhoudsbehandeling (2020)

Wij bevelen gebruik van indifferente middelen meerdere malen per dag aan voor patiënten met anogenitale LS als essentieel onderdeel van de onderhoudsbehandeling, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben boven crèmes. Van belang is te benadrukken dat er ruim en vaak gesmeerd mag worden.

Wij bevelen onderhoudsbehandeling van 1-4 keer per week met sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkende corticosteroïd zalf aan bij patiënten met anogenitale LS.

Wij bevelen jaarlijkse controle van patiënten met anogenitale LS aan. Afhankelijk van de ernst van de ziekte kan het interval tussen controles verkort worden.

Fotodynamische therapie (2020)

We bevelen fotodynamische therapie (PDT) niet aan als behandeling voor patiënten met anogenitale LS. Er zijn onvoldoende gegevens bekend.

Systemische therapie (2020)

Overweeg off-label behandeling met acitretine, isotretinoïne of methotrexaat bij ernstige, therapieresistente LS onder informed consent.

Chirurgie bij mannen (2020)

Wij adviseren circumcisie bij een door LS veroorzaakte balanitis of phimosis die niet of onvoldoende op topicale behandeling reageert.

Na chirurgische behandeling van LS is follow-up bij een dermatoloog geïndiceerd. Na urethra chirurgie dient follow-up ook bij een uroloog plaats te vinden.

Bespreek verlies en/of verandering van peniele sensibiliteit door de LS en als gevolg van een eventuele circumcisie.

Verwijs mannelijke patiënten met LS en seksuele problemen naar een uroloog-seksuoloog of seksuoloog.

Chirurgie bij vrouwen (2020)

Bij ernstige dys- of apareunie ten gevolge van vernauwing van de introïtus kan chirurgie worden overwogen.

Voorwaarden voor chirurgische behandeling zijn:

1. De lichen sclerosus is niet actief
2. Er is geen sprake van sensitisatie/vulvodynie

3. Terughoudendheid bij aanwezigheid van bekkenbodempertonie

Bij chirurgisch ingrijpen dient een preoperatief consult bij een seksuoloog NVVS en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut plaats te vinden.

Patiënt moet worden voorgelicht over het feit dat de lichen sclerosus als onderliggend lijden door chirurgie niet verdwijnt.

Overige therapie (2020)

We bevelen behandeling met adipose-derived stamcellen en platelet-rich plasma injecties niet aan voor patiënten met LS.

We raden behandeling met laser voor patiënten met LS af.

Bij patiënten met cutane lichen sclerosus die zeer uitgebreid is of die niet of onvoldoende reageert op behandeling met corticosteroïden of tacrolimus, kan lichttherapie overwogen worden.

Kinderen (2020)

Behandelaar

Kinderen met LS dienen bij voorkeur behandeld te worden door een dermatoloog of gynaecoloog met expertise op het gebied van lichen sclerosus bij kinderen. Overweeg bij complexe problematiek of twijfel laagdrempelig consultatie met een kinderdermatoloog, en/of kinderarts en/of kindergynaecoloog en/of kinderuroloog.

Setting

Laat de beoordeling en behandeling van een kind met LS plaats vinden in een kindvriendelijke omgeving in aanwezigheid van een vertrouwde verzorger, waarbij het kind zoveel mogelijk wordt betrokken bij het consult.

Emollientia

Wij bevelen gebruik van indifferente middelen meerdere malen per dag aan voor kinderen met LS als essentieel onderdeel van de behandeling, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben boven crèmes. Van belang is te benadrukken dat er ruim en vaak gesmeerd mag worden.

Lokale corticosteroïden

Wij bevelen, naast een emolliens, een sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkende corticosteroïden aan als eerste keus behandeling voor kinderen met LS, waarbij zalven bij anogenitale LS de sterke voorkeur hebben boven crèmes. De keuze voor de sterkte van het middel is afhankelijk van de ernst van de afwijkingen en leeftijd van de patiënt. Overweeg te starten met éénmaal daagse applicatie gedurende 4 weken en vervolgens af te bouwen naar een intermitterend onderhoudsschema op geleide van de klachten en klinische verschijnselen. Van belang is te benadrukken dat alleen het aangedane gebied ingesmeerd dient te worden.

Onderhoudsbehandeling

Wij bevelen bij kinderen met anogenitale LS, net als bij volwassenen, onderhoudsbehandeling aan van 1-4 keer per week met sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkende lokale corticosteroïden naast het gebruik van indifferente middelen meerdere malen per dag, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben.

Tacrolimus

Overweeg behandeling met tacrolimus 0,03-0,1% zalf in plaats van lokale corticosteroïden als onderhoudsbehandeling.

Follow-up

Wij adviseren kinderen met lichen sclerosus tot na de puberteit ieder geval jaarlijks te vervolgen. Daarna kan de frequentie van controle afhankelijk van de activiteit van de ziekte worden bepaald.

Jongens

Overweeg bij onvoldoende behandelrespons en/of matig tot ernstige phimosis de patiënt te verwijzen naar een uroloog voor chirurgische behandeling (zie hoofdstuk 'chirurgische behandeling').

Na chirurgische behandeling is follow-up bij een dermatoloog geïndiceerd. Na urethra chirurgie dient ook follow-up bij een uroloog plaats te vinden.

Het is niet bekend in bij hoeveel procent van de patiënten circumcisie curatief is. Bij twijfel bevelen wij onderhoudstherapie aan met een sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkende corticosteroïd zalf naast het gebruik van een emolliens.

Bij circumcisie vanwege een phimosis wordt histologisch onderzoek aanbevolen.

Kwaliteit van leven (2020)

Vraag gericht naar de kwaliteit van leven bij patiënten met LS en naar het seksueel functioneren door te vragen naar bijvoorbeeld seksuele activiteit en vragen of problemen op het gebied van seksualiteit.

Voorlichting en begeleiding (2020)

Geef iedere patiënt met LS pro-actief en uitgebreid informatie over de aandoening en over de consequenties op de korte en lange termijn.

Ondersteun voorlichting schriftelijk, bijvoorbeeld middels een informatiefolder of verwijs naar de websites van de patiëntenvereniging en de beroepsverenigingen.*

Controle van patiënten met LS dient minstens jaarlijks plaats te vinden. Bij iedere controle wordt naast de anamnese, waarbij gevraagd wordt naar vragen of problemen op het gebied van seksualiteit, lichamelijk onderzoek verricht.

Wijs patiënten op de mogelijkheid van begeleiding/behandeling door een gezondheidszorgpsycholoog, seksuoloog NVVS, en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut.

Epidemiologie (2012)

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

Overwegingen

De exacte incidentie en prevalentie van lichen sclerosus is onbekend. In een aantal studies lijkt het een veel voorkomende aandoening. Mede dankzij patiëntenverenigingen, informatie op internet en het aantal vulvapoliklinieken in Nederland, neemt de aandacht voor lichen sclerosus toe. Er is echter nog steeds sprake van 'diagnostic delay'.

Literatuur

- Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med.* 2005; 50: 477-80.
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol.* 2001 May;44(5):803-6.
- Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1971; 57: 9-30.
- Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 393-416
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosus and sexual abuse are not mutually exclusive diagnoses. *BMJ* 2000; vol 320; 311
- Warrington SA, San Lazaro de C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:512-516
- Swerdlin A, Berkowitz C, Craft N. Cutaneous signs of child abuse. *J Am Acad of Dermatol*, sept 2007; 371-392
- Cheung ST, Gach JE, Lewis FM. A retrospective study of the referral patterns to a vulval clinic: highlighting educational needs in this subspecialty. *J Obstet Gynaecol.* 2006 Jul;26(5):435-7

Diagnostiek en klinisch beeld (2012)

Klinisch beeld

Anogenitale lichen sclerosus

Voorkeurslokatie van lichen sclerosus is het anogenitale gebied. Het klinisch beeld van lichen sclerosus is wisselend, klachtenvrije perioden worden afgewisseld met exacerbaties, het beloop is chronisch. Vulvaire en/of perianale jeuk is de voornaamste klacht waar patiënten zich mee presenteren [Carli 2003], maar afwezigheid van jeuk sluit lichen sclerosus niet uit. De jeuk kan 's nachts verergeren en slaapproblemen veroorzaken. [Lewis 2018] Een branderig gevoel en dysurie zijn vaak gehoorde klachten; ook functieverlies bij mictie (sproeien) en defecatie komt voor. Dyspareunie kan ontstaan indien er sprake is van erosies, fissuren, bekkenbodempertone of vernauwing van de introïtus. Mictie- en defecatie klachten kunnen veroorzaakt worden door een hypertone bekkenbodem, zowel bij kinderen als volwassenen. Vooral bij kinderen kunnen pijnklachten bij defecatie leiden tot ernstige obstipatie. Soms worden de symptomen bij kinderen ten onrechte aangezien voor seksueel misbruik. Zie ook het hoofdstuk 'Lichen sclerosus bij kinderen' op blz. 78.

Bij vrouwen is veelal de gehele vulva binnen de haargrens aangedaan en vaak ook het perineum. Indien lichen sclerosus aanwezig is op de labia, het perineum en rond de anus wordt er gesproken van een '*figure-of-eight*', een '8-figuur'. Bij inspectie kenmerkt lichen sclerosus zich door bleekheid, fissuren, hyperkeratose, petechiën en ecchymosen. Laatst genoemden kunnen spontaan ontstaan of kunnen het gevolg zijn van krabben. Bij krabben worden naast de kleine bloedingen vaak ook excoriaties gezien. Bij lang bestaande lichen sclerosus kan een atrofisch (perkamentachtig) en/of sclerotisch beeld domineren. In het verloop van lichen sclerosus kunnen labia minora geheel verstrijken (verdwijnen). Tevens kan vergroeiing van het preputium van de clitoris tot phimosis en een verborgen clitoris leiden en tot vernauwing van de introïtus vaginae. De vaginale mucosa is niet bij lichen sclerosus betrokken.

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

Extragenitale lichen sclerosus

Extragenitale laesies, gekenmerkt door gehypopigmenteerde maculae en/of papels/plaques die gepaard gaan met atrofie en/of hyperkeratose, doen zich, zowel bij mannen als bij vrouwen, in 15-20% van de gevallen voor. Ze zijn vooral gelokaliseerd op de romp, met name in de intertrigineuze plooien, bovenbenen, hals en polsen. Extragenitale laesies gaan doorgaans niet met jeuk gepaard. Het Koebner fenomeen komt extragenitaal voor, met name op drukpunten (bijvoorbeeld onder BH-bandjes), littekens en andere getraumatiseerde plaatsen zoals stoma's. [Lewis 2018]

Mede wegens het soms identieke klinische beeld wordt genitale lichen sclerosus beschouwd als een aandoening uit hetzelfde spectrum als lichen planus. Een belangrijk verschil tussen deze aandoeningen is dat lichen planus vaak op de orale mucosa voorkomt en dat bij lichen sclerosus het mondslijmvlies niet is aangedaan. Bij lichen planus kan de vaginale mucosa wel aangedaan zijn, bij lichen sclerosus niet. Ook de extragenitale verschijnselen verschillen.

Differentiële diagnose

Tabel 1. Differentiële diagnose van anogenitale lichen sclerosus

Aandoening	Symptomen	Diagnostische test
Lichen planus	Anatomische veranderingen vergelijkbaar met LS. Vaak met betrokkenheid van vaginaal slijmvlies. Pijn>jeuk (bij mucosale LP)	Klinisch beeld, evt. stansbiopt
Eczeem	Jeuk, anatomie intact	Klinisch beeld, evt. stansbiopt, allergologisch onderzoek
Eczema seborrhoicum	+/- Jeuk, anatomie intact	Klinisch beeld, evt. stansbiopt
Lichen simplex	Jeuk, lichenificatie, anatomie intact	Klinisch beeld, evt. stansbiopt
Psoriasis	Anatomie intact, huidafwijkingen vaak symmetrisch en scherp begrensd	Klinisch beeld, evt. stansbiopt
Vitiligo	Scherp begrensde depigmentatie, soms jeuk, geen pijn, anatomie intact	Klinisch beeld, evt. stansbiopt
Vulvaire intra-epitheliale neoplasie (dVIN)	Mogelijk asymptomatisch, soms jeuk of pijn. Meestal een solitaire laesie. Reageert niet op LS behandeling	Stansbiopt
High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL=uVIN)	Mogelijk asymptomatisch, soms jeuk of pijn. Vaak multifocaal.	Stansbiopt
Peniele intra-epitheliale neoplasie (PIN)	Mogelijk asymptomatisch, soms jeuk of pijn, reageert niet op LS behandeling	Stansbiopt
Recidiverende infecties (candida, bacterieel)	Jeuk, anatomie intact	Kweek, KOH preparaat, pH, PCR
Postmenopauzale atrofie (met name vaginale atrofie)	Pijn, anatomie intact	Klinisch beeld
Phimosis, fysiologisch/pathologisch	Vernauwing voorhuid	Klinisch beeld, leeftijd (phimosis kan fysiologisch zijn tot 4 jaar)
Balanitis/vulvitis van Zoon (balanitis /vulvitis plasmocellularis circumscripta)	Pijn, geen jeuk	Klinisch beeld, evt. stansbiopt
Bulleus/slijmvlies pemphigoïd, pemphigus, lineaire IgA Dermatose	Pijn en/of jeuk	Stansbiopt, directe en indirecte immunofluorescentie
Seksueel misbruik	Anamnestiche informatie of bevindingen bij lichamelijk onderzoek die wijzen op misbruik	Anamnese en lichamelijk onderzoek door deskundig kinderarts, gynaecoloog of dermatoloog

Diagnostiek

Lichamelijk onderzoek

De diagnose wordt met name gesteld op basis van symptomen en klinische verschijnselen. Bij elke patiënt met anogenitale jeukklachten dient inspectie van het anogenitale gebied plaats te vinden. Betrek de patiënt bij het onderzoek door hem of haar mee te laten kijken. Bij vrouwen gaat dat het beste door het onderzoek plaats te laten vinden in steensnedeliggings en de vrouw mee te laten kijken met een handspiegel. Dit wordt meestal zeer gewaardeerd en helpt bij de uitleg en bij smeer-instructies. Houd er wel rekening mee dat patiënten hier moeite mee kunnen hebben vanwege ervaringen in het verleden; meekijken wordt aangemoedigd maar moet niet. Bij inspectie wordt gelet op huidafwijkingen en op anatomische veranderingen.

Typische huidafwijkingen van LS zijn witte of bleke porseleinachtige atrofische gebieden, hyperkeratose, erosies, fissuren, ecchymosen en excoriaties. Anatomische veranderingen

die gezien kunnen worden als gevolg van lichen sclerosus bij vrouwen zijn het verstrijken of resorberen van de labia minora, vernauwing van de introïtus, phimosis en een 'verborgen clitoris'. Bij mannen kan een phimosis en/of meatusstenose gezien worden.

Stansbiopt

Bij twijfel over de diagnose of falen van de therapie dient er een biopt te worden afgenomen. Argumenten hiervoor zijn de brede differentiaaldiagnose van huidafwijkingen van de vulva en de mogelijkheid van onderliggende atypie of maligniteit. [Van de Nieuwenhof 2008] Aanbevolen wordt een stansbiopt. Hierbij wordt een huidpreparaat van volledige dikte afgenomen. Alvorens een biopt af te nemen is het zeer wenselijk om een foto te maken en hierin aan te geven waar het biopt is afgenomen. Uiteraard dient dit te gebeuren in overeenstemming met en na toestemming van de patiënt.

Een biopt met een diameter van 3mm is van voldoende grootte om de diagnose lichen sclerosus te kunnen stellen. Een bijkomend voordeel is dat er na een 3mm biopt meestal niet gehecht hoeft te worden. Wees voorzichtig met het biopteren van de labia minora gezien het risico op perforatie. Bij een verdenking op maligniteit dienen één of meerdere stansbiopten of een incisiebipt te worden afgenomen. Na infiltratieve lokale anesthesie wordt uit de laesie een stansbipt genomen. Bij ulceraties en erosies dient er uit de rand gebiopteerd te worden. Bij het biopteren uit een ulceratie of erosie wordt het stellen van een histopathologisch diagnose belemmerd door het ontbreken van epitheel. [Goudswaard 2010]

Bij onzekerheid over de locatie van het stansbipt en/of onbekwaamheid dient de patiënt voor stansbipt te worden doorverwezen naar een vulvapati of een gespecialiseerd centrum. Indien een potent corticosteroïd wordt gebruikt, kan het histologisch beeld hierdoor beïnvloed worden. Het gebruik moet worden vermeld op het pathologieformulier. Bij een verdenking op maligniteit dient er niet te worden gewacht met een stansbipt. Bij discrepantie tussen de pathologie uitslag en het klinisch beeld is, na overleg met de patholoog, het klinisch beeld leidend. [Carlson 1998, Scurry 2001, Slater 2007, Lewis 2018]. Bij blijvende verdenking op maligniteit moet opnieuw gebiopteerd worden.

Vulvaire lichen sclerosus toont de volgende histopathologische kenmerken:

- Smalle (atrofische) epidermis met afvlakking van retelijsten of juist hyperplasie van de epidermis;
- Hydropische degeneratie van basale cellen;
- Subepidermaal oedeem of collagenisatie;
- Verlies van melaninepigment in de aangedane gebieden;
- Bandvormig lymfocytair infiltraat;
- Teleangiëctasieën en purpura.

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

Overige diagnostiek op indicatie

Microbiologie

Bij klinische verdenking op een infectie, verandering van het klinische beeld of therapie resistentie kan er een kweek (schimmel, gist, bacterieel, virologisch) worden afgenomen. Bij gebruik van lokale corticosteroïden of calcineurineremmers kunnen infecties vaker optreden.

Allergologisch onderzoek:

Allergologisch onderzoek dient te worden overwogen bij verdenking op het aanwezig zijn van een contact-eczeem naast lichen sclerosus. Contact allergologisch onderzoek is gericht op routine allergenen (Europese standaard reeks) aangevuld met topicaal gebruikte therapeutica, zelfmedicatie en andere producten (bijvoorbeeld glijmiddelen/condooms). Huidpriktesten met inhalatieallergenen kunnen atopie bevestigen en relevante type I allergieën (zoals sperma/semens allergie) aantonen.

Aanbevelingen

2012

Bij iedere patiënt met genitale LS is, naast inspectie van het genitaal, inspectie van het perineum, de anus en de bilnaad noodzakelijk.

Bij iedere patiënt met anogenitale LS dient gevraagd te worden naar huidafwijkingen elders op het lichaam en dient totale huidinspectie plaats te vinden. Bij extra-genitale LS dient gevraagd te worden naar anogenitale huidafwijkingen en inspectie van het anogenitale gebied plaats te vinden.

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

Een stansbiopt wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid
2. Verdenking op neoplasie
3. Onvoldoende resultaat van de ingestelde therapie

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

Het gebruik van dermatocorticosteroiden kan het histologisch beeld beïnvloeden, en moet daarom worden vermeld op het pathologie-formulier.

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

Literatuur

- Carli P, De Magnis A, Mannone F, Botti E, Taddei G, Cattaneo A. Vulvar carcinoma associated with lichen sclerosis. Experience at the Florence, Italy, Vulvar Clinic. J Reprod Med 2003; 48(5): 313-318
- Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, Figge H, Mihm MC jr. Vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. Human Pthol 1998 Sep;29(9):932-948
- Goedswaard AN, Veld 't CJ, Kramer WLM. Handboek verrichtingen in de huisartsenpraktijk. Prelum Uitgevers, oktober 2009.
- Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. British Journal of Dermatology 2018;178:839-853.
- Margesson LJ. Overview of treatment of vulvovaginal disease. Skin Therapy Lett. 2011 Mar;16(3):5-7
- Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosis: Review of the literature and current recommendations for management. J Urol 2007; 178(6):2268-2276
- Scurry J, Whitehead J, Healey M. Histology of lichen sclerosis varies according to site and proximity to carcinoma. Am J Dermatopathol. 2001 Oct;23(5):413-8
- Slater DN, Wagner BE. Early vulvar lichen sclerosis: a histopathological challenge. Histopathol 2007 Vol 50; 3: 288-289
- Van de Nieuwenhof HP, Crockewit AJ, Van der Avoort IA, Bekkers RL, De Hullu JA. Bullous lesions of the vulvar region revealing both AL amyloidosis and vulvar carcinoma. Amyloid. 2008 sep; 15(3):210-212
- Vermaat H, Smienk F, Rustemeyer T, Bruynzeel DP, G Kirtschig. Anogenital allergic contact dermatitis, the role of spices and flavour allergy. Contact Dermatitis. 2008;59:2337

Etiologie (2020)

Uitgangsvraag

Wat is de etiologie van lichen sclerosus?

Inleiding

Lichen sclerosus (LS) is een inflammatoire dermatose waarvan de etiologie grotendeels onbekend is. LS wordt veelal gezien als een chronische, gelokaliseerde lymfocyten gemedieerde dermatose met auto-immunologische achtergrond. Deze auto-immuun processen zouden kunnen worden getriggerd door verschillende cofactoren. In dit hoofdstuk worden deze factoren verder toegelicht.

Methoden (zoeken en selecteren)

Er werd een algemene, systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage 2. Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze. Verder werden de studies uit de richtlijn 2012 nagelopen. Voor dit hoofdstuk werden studies geïnccludeerd die de etiologie van LS beschrijven. Er zijn alleen studies in het Engels en Nederlands meegenomen en studies die >10 patiënten beschrijven. Selectie vond plaats door twee arts-onderzoekers (LvdS, MH). Er werden 46 studies uit de zoekstrategie 2020 geselecteerd op basis van titel/abstract. Hiervan werden na full text screening 22 studies geïnccludeerd. Uit de richtlijn 2012 werden aanvullend 3 studies geïnccludeerd. Tevens werd gebruikt gemaakt van de Britse richtlijn uit 2018, hieruit werden aanvullend 3 studies geïnccludeerd. [Lewis 2018] De geïnccludeerde studies zijn observationeel en veelal beschrijvend van aard. Er worden daarom geen conclusies getrokken op basis van de geïnccludeerde studies. De bevindingen uit de studies worden hieronder kort toegelicht.

Samenvatting van de literatuur

Auto-immuunfenomeen

LS wordt veelal gezien als een chronische, gelokaliseerde, door lymfocyten gemedieerde dermatose, maar het precieze mechanisme is onbekend. Er zijn aanwijzingen dat erfelijke aanleg en auto-immuunfactoren betrokken zijn bij de pathogenese van LS. [Farrel 1999, Lewis 2018] In verschillende studies worden immunologische veranderingen ter plaatse van de laesies in de vulvaire huid gezien. Echter, de betekenis hiervan is niet duidelijk of wordt in andere studies weerlegd. [Farell 1999, Scrimin 2000, Baldo 2010, Gambichler 2011] Waarschijnlijk zijn er verschillende onderdelen van het immuunsysteem betrokken bij LS, aangezien er T-cel subpopulaties van verschillende lokale en systemische origine worden gevonden in dermale infiltraten van LS. [Földes-Papp 2005, Carlson 2000] Scrimin *et al.* beschrijven dat er waarschijnlijk geen T-cel gemedieerde immuunrespons is op vulvaire niveau, zij vonden vergelijkbare aantallen T-lymfocyten subpopulaties bij vrouwen met en zonder LS. Echter werden deze vrouwen behandeld voor LS. Wel werden er meer circulerende auto-antilichamen gevonden bij vrouwen met LS. [Scrimin 2000] In een studie onder 14 vrouwelijke LS patiënten komen bij 6 (>40%) patiënten antigeen (NC16A) specifieke T-cellen voor in het perifere bloed. Deze antigeen-specifieke autoreactieve T-cellen kunnen volgens de auteurs een belangrijke rol spelen in de pathogenese van LS. [Baldo 2010] Dit wordt echter in een reactie van Gambichler *et al.* weerlegd. Zij vonden geen verhoogde NC16A specifieke T-cellen (auto-antilichamen) bij patiënten met LS vergeleken met een gezonde controlegroep. [Gambichler 2011]

Bij vrouwen met LS worden een verhoogde incidentie van weefselspecifieke auto-antilichamen [Cooper 2008, Oyama 2003] en associaties met andere auto-immuunziekten beschreven. [Kreuter 2013] Met name schildklierandoeningen [Cooper 2008] en morphea/gelokaliseerde sclerodermie [Kreuter 2012, Lutz 2012], maar ook vitiligo, alopecia

areata en pernicioze anemie [Cooper 2008] worden beschreven. Ook is beschreven dat er een mogelijke associatie is tussen vulvaire LS en psoriasis, maar dit is nog niet middels grootschalig onderzoek bevestigd. [Eberz 2008, Simpkin 2008]

Bij mannen met genitale LS worden geen genexpressie patronen geassocieerd met auto-immuunziekten of infectieziekten gezien. [Edmonds 2011a, Kantere 2017] Wel worden bij zowel mannen als vrouwen circulerende extracellulaire matrix-eiwit antilichamen gezien. Deze antilichamen zouden kunnen bijdragen aan de immunopathogenese van LS. [Edmonds 2011b] Bij mannelijke patiënten wordt LS geassocieerd met een verhoogde BMI en met coronair lijden, diabetes mellitus en tabaksgebruik. [Hofer 2014, Erickson 2016] Er wordt een significante comorbiditeit van LS en atopische dermatitis bij jongens met LS beschreven. [Becker 2013]

Erfelijke aanleg

Er zijn literatuurgegevens over het familiair voorkomen van LS en genetische associaties. In immunogenetische studies worden zowel bij mannen, vrouwen, als kinderen met LS associaties met HLA klasse II antigenen gezien. [Powell 2000, Marren 1995, Azurdia 1999] In verschillende studies wordt een associatie van verschillende HLA-genotypen met een hoger risico op vulvaire LS aangetoond. [Gao 2005, Liu 2015] Mogelijk spelen dus ook genetische factoren een rol.

Sherman *et al.* beschrijven in een grote observationele cohortstudie familiair voorkomen van LS. Van 1052 patiënten met LS hadden 126 (12%) patiënten een positieve familieanamnese voor LS (95 families). In deze families komen meer auto-immuunziekten voor bij degenen met LS dan in families waarin geen LS voorkomt (7% versus 5%). In families waarin LS voorkomt is er een groter risico op het krijgen van vulvakanker dan in families waarin LS slechts sporadisch voorkomt (4,1% versus 1,2%). [Sherman 2010]

Infecties

Er is geen bewijs gevonden voor een oorzakelijke rol van infectie met *Borrelia burgdorferi* [Edmonds 2009] noch het humane papillomavirus. [Nasca 2006, Hald 2018] Eisendle *et al.* beschrijven echter dat ze *Borrelia*-soorten hebben geïdentificeerd uit weefselmonsters van genitale LS bij mannen en vrouwen. [Eisendle 2008] In andere studies werd geen associatie tussen *Borrelia* infectie en LS gevonden. [Edmonds 2009, Nasca 2006]

In de hierboven reeds beschreven studie van Scrimin *et al.* werden geen CD56 cellen gezien in vulvaire LS laesies. Een van de functies van deze cellen is om virus-geïnfekteerde cellen te herkennen en te vernietigen. De hypothese dat virussen betrokken zijn bij de pathogenese van LS moet volgens Scrimin *et al.* dus verworpen worden. [Scrimin 2000]

Hormonale invloeden

Vanwege de pieken in de prepuberteit en postmenopauze in de incidentie van vulvaire LS bij vrouwen, zijn hormonale factoren onderzocht als bijdragende factor voor de ontwikkeling van LS. Er zijn echter geen aanwijzingen voor invloed van oestrogenen en androgenen op het ontstaan van LS gevonden. [Chi 2011]

Koebner fenomeen

Bij het Koebner fenomeen (isomorf prikkelfenomeen) ontstaan nieuwe laesies na 'traumata/irritatie'. Zo kan LS ontstaan in beschadigde huid en wordt het bijvoorbeeld gezien in het litteken van de episiotomie na een bevalling. [Tegner 2001, Tournillac 1998, Pock 1990] In de Britse guideline van Lewis *et al.* worden chirurgische wonden, radiotherapie en zonverbranding beschreven als traumata waarin LS kan ontstaan. [Lewis 2018]

Vocht en irritatie

Bij mannen wordt LS geassocieerd met occlusie van de urethra en micro-incontinentie, een oorzakelijk verband is nog niet aangetoond. [Lewis 2018] De micro-incontinentie wordt veroorzaakt door disfunctioneren van de naviculomeatale fossa en meatale lips als lage-druk klep. In de studie van Bunker *et al.* werd navraag gedaan naar factoren die een rol spelen bij micro-incontinentie, zoals nadruppelen. Retrospectief hadden 17 patiënten met LS micro-incontinentie, terwijl maar 2 van de 16 controlepatiënten micro-incontinentie hadden. In een tweede cohort hadden 15 van de 16 patiënten (94%) met LS micro-incontinentie, tegenover 1 van de 7 patiënten (14%) zonder LS. In het derde cohort hadden 21 van de 23 patiënten (91%) met LS micro-incontinentie. De gemiddelde leeftijd was iets lager in de controle groepen en het gaat om kleine patiënten aantallen. [Bunker 2013]

De distributie van LS volgt de lokalisaties waar contact met urine is, zowel bij mannen als vrouwen. LS kan ook peristomaal voorkomen. [Edmonds 2012]

Aanbevelingen 2012

Routinematig screenen op auto-immuunziekten is niet nodig.

LS kan familiair voorkomen en daarom is het zinvol om te vragen naar familieleden met vergelijkbare klachten.

Literatuur

- 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* 1999; 140:79–83.
- Baldo M, Bailey A, Bhogal B et al. T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus. *JEADV* 2010;24:186–190.
- Becker K, Meissner V, Farwick W, Bauer R, Gaiser MR. Lichen sclerosus and atopy in boys: coincidence or correlation? *British Association of Dermatologists* 2013;168:362–366.
- Bunker CB, Patel N, Shim TN. Urinary voiding symptomatology (micro-incontinence) in male genital lichen sclerosus. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:246–8.
- Carlson JA, Grabowski R, Chichester P, Paunovich E, Malfetano J. Comparative immunophenotypic study of lichen sclerosus: epidermotropic CD57+ lymphocytes are numerous--implications for pathogenesis. *Am J Dermatopathol.* 2000;22(1):7-16.
- Chan I, Oyama N, Nell SM, et al. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(5): 499-504
- Chi C, Kirtschig G, Wojnarowska F et al. Systematic review of topical interventions for genital lichen sclerosus. *British Journal of Dermatology* 2011;165:39-40.
- Cooper SM, Ali I, Baldo M et al. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008; 44:1432–5.
- Eberz B, Berghold A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol* 2008; 111(5): 1143-1147.
- Edmonds E, Mavin S, Francis N et al. *Borrelia burgdorferi* is not associated with genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol* 2009; 160:459–60.
- Edmonds E, Barton G, Buisson S et al. Gene expression profiling in male genital lichen sclerosus. *Int J Exp Pathol* 2011; 92:320–5. (a)
- Edmonds EV, Oyama N, Chan I et al. Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in male genital lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2011; 165:218–19. (b)
- Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D et al. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:730–7.
- Eisendle K, Grabner T, Kutzner H et al. Possible role of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection in lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 2008; 144:591–8.
- Erickson BA, Elliott SP, Myers JB et al. Understanding the Relationship between Chronic Systemic Disease and Lichen Sclerosus Urethral Strictures. *J Urol.* 2016;195(2):363–368.
- Farrell AM, Marren P, Dean D et al. Lichen sclerosus: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin. *Br J Dermatol* 1999; 140:1087–92.

- Földes-Papp Z, Reich O, Demel U, Tilz GP. Lack of specific immunological disease pattern in vulvar lichen sclerosus. *Experimental and Molecular Pathology* 2005;79:176–185.
- Gambichler T, Höxtermann S, Skrygan M et al. Occurrence of circulating anti-bullous pemphigoid antibodies in patients with lichen sclerosus. *JEADV* 2011;25:366–371.
- Gao X-H, Barnardo MCMN, Winsey S et al. The Association Between HLA DR, DQ Antigens, and Vulval Lichen Sclerosus in the UK: HLA DRB1*12 and its Associated DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010 Haplotype Confers Susceptibility to Vulval Lichen Sclerosus, and HLA DRB1*0301/04 and its Associated DRB1*0301/04/DQB1*0201/02/03 Haplotype Protects from Vulval Lichen Sclerosus. *J Invest Dermatol* 2005;125:895–899.
- Hald AK, Blaakaer J. The possible role of human papillomavirus infection in the development of lichen sclerosus. *International Journal of Dermatology* 2018;57(2):139-146.
- Hofer MD, Meeks JJ, Mehdiratta N et al. Lichen sclerosus in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking. *World J Urol* 2014; 32:105–8.
- Howard A, Dean D, Cooper S, et al. circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Austral J Dermatol* 2004;45: 12-15
- Kantere D, Alvergren G, Gillstedt M et al. Clinical features, complications and autoimmunity in male lichen sclerosus. *Acta Derm Venereol* 2017; 97:365–9.
- Kreuter A, Wischniewski J, Terras S et al. 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* 2012;67:1157-62.
- Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S et al. Association of Autoimmune Diseases with Lichen Sclerosus in 532 Male and Female Patients. *Acta Derm Venereol* 2013;93:238–241.
- Lau PW, Cook N, Andrews H et al. Detection of human papillomavirus types in balanitis xerotica obliterans and other penile conditions. *Genitourin Med* 1995; 71:228–30.
- Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *British Journal of Dermatology* 2018;178:839–853.
- Liu GL, Cao FL, Zhao MY, Shi J, Liu SH. Associations between HLA-A\B\DRB1 polymorphisms and risks of vulvar lichen sclerosus or squamous cell hyperplasia of the vulva. *Genetics & Molecular Research* 2015;14(4):15962-15971.
- Lutz V, Frances C, Bessis D et al. High Frequency of Genital Lichen Sclerosus in a Prospective Series of 76 Patients With Morphea. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):24-28.
- 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.* 1995;132(2):197-203.
- Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papillomavirus. *Int J Dermatol* 2006; 45:681–3.
- Powel JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999;353:1777-17783
- Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, Marren P, Welsh K. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *British Journal of Dermatology* 2000;142(3):481-484.
- Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: Review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007; 178(6):2268-2276
- Oyama N, Chan I, Neill SM, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, DÇruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003; 362(9378): 118-123.
- Pock L. Koebner phenomenon in lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatologica.* 1990;181(1):76-7.
- Scrimin F, Rustja S, Radillo O, Volpe C, Abrami R, Guaschino S. Vulvar lichen sclerosus: an immunologic study. *Obstet Gynecol.* 2000;95(1):147-50.
- 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 Euro Aca Derm Ven* 2010; 24(9): 1031-1034.
- Simpkin S, Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: A possible association with psoriasis. *Australasian Journal of Dermatology* 2007;48:28–31.
- Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosus : pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:105-25.
- Tegner E, Vrana I. Lichen sclerosus et atrophicus appearing in old scars of burns form welding sparks. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(3): 211
- Tournillac I, Dandurand M, Guillot. Bullous lichen sclerosus after radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125(2): 121-3

Prognose anogenitale lichen sclerosus (2012)

Lichen sclerosus is een chronische aandoening. Maligne ontaarding in de vorm van plaveiselcelcarcinoom komt voor, maar niet vaak en uitsluitend bij de anogenitale vorm. [Lewis 2018] Uit onderzoek van Patrizi *et al.* blijkt dat uitstel van de diagnose en van de behandeling van lichen sclerosus op de kinderleeftijd geen invloed heeft op hoe lichen sclerosus zich uiteindelijk ontwikkelt. [Patrizi 2010] Bij kinderen is de prognose beter dan bij volwassenen; bij kinderen is maligne ontaarding niet beschreven. Spontane genezing is mogelijk, maar vaak houden de klachten aan tot na de puberteit. [Powell 2002]

In het hoofdstuk Onderhoudstherapie (2020) wordt het aantal patiënten dat een plaveiselcelcarcinoom ontwikkeld gedurende follow up beschreven, zie blz. 53.

Vrouwen

Vrouwen met anogenitale lichen sclerosus hebben een verhoogd risico op plaveiselcelcarcinoom van de vulva. In 2008 kwamen in de Nederlandse kankerregistratie 320 vulvacarcinomen voor. Hiervan is de helft lichen sclerosus gerelateerd. [Kagie 1997, Scurry 1999, Leibowitch 1990, Van de Nieuwenhof 2009] Het plaveiselcelcarcinoom van de vulva dat uit lichen sclerosus ontstaat wordt meestal voorafgegaan door gedifferentieerde vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN). Er zijn weinig prospectieve onderzoeken van voldoende lengte die antwoord geven op de vraag hoe groot het risico is op het ontwikkelen van een maligniteit. Het risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom is 0,21-3,88% voor vrouwen met LS, vergeleken met 0,002% voor vrouwen zonder LS. [Spekreijse 2020]

Uit een retrospectief case control onderzoek onder 46 vrouwen met een plaveiselcelcarcinoom van de vulva en 213 vrouwen met vulvaire lichen sclerosus bleek dat vrouwen met een plaveiselcelcarcinoom van de vulva en lichen sclerosus in de voorgeschiedenis significant ouder zijn dan vrouwen met lichen sclerosus en geen maligniteit. [Jones 2004] Daarnaast lijkt plaveiselcelhyperplasie in lichen sclerosus een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van maligniteit. Duur van de klachten en verandering van de anatomie zijn geen goede indicatoren.

Uit een prospectief cohort onderzoek bleken 39/60 (65%) vrouwen met een plaveiselcelcarcinoom van de vulva lichen sclerosus te hebben. [Carlson 1998] Patiënten met lichen sclerosus en een plaveiselcelcarcinoom waren significant ouder en lieten meer gebieden met een aneuploïde DNA inhoud zien. [Carlson 1998, van de Nieuwenhof 2009] Het onderzoek van Van de Nieuwenhof *et al.* (2009) toont dat bij 130 gevallen van plaveiselcelcarcinoom in 59 gevallen tevens sprake is van lichen sclerosus en in 105 gevallen gedifferentieerde VIN.

Mannen

Het risico op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom van de penis uit een gediagnosticeerde lichen sclerosus is mogelijk vergelijkbaar met dat bij vrouwen. [Wallace 1971] In de beperkte literatuur worden percentages van 0 tot 12,5 % gerapporteerd. [Lewis 2018] In 2017 werden in Nederland 136 gevallen van peniskanker geconstateerd, volgens het Landelijk Kankerregister (NKR). Het is onduidelijk hoeveel hiervan geassocieerd zijn met lichen sclerosus. Peniscarcinoom wordt vooral gezien bij mannen die geen circumcisie hebben ondergaan en een chronische ontsteking van de voorhuid hebben. Lichen sclerosus komt veel vaker voor dan peniscarcinoom. Veel mannen met genitale lichen sclerosus ondergaan een circumcisie vanwege klachten van lichen sclerosus, met name phimosis: dit vermindert de kans op een peniscarcinoom aanzienlijk.

In een observationeel onderzoek onder 130 mannen met genitale lichen sclerosus werden bij 11/130 (8,4%) premaligne en maligne histopathologische kenmerken gezien. Hiervan

hadden 7 patiënten (64%) een plaveiselcelcarcinoom, 2 patiënten (18%) een verruceus carcinoom, 1 patiënt (9%) erythroplasie van Queyrat (EQ, oftewel PIN) en 1 patiënt (9%) EQ geassocieerd met plaveiselcelcarcinoom. [Barbagli 2006]

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

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

Klinische kenmerken van plaveiselcelcarcinoom

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

Overwegingen

Er bestaat een verhoogd risico op plaveiselcelcarcinoom bij patiënten met anogenitale lichen sclerosus in vergelijking met de algehele populatie. Plaveiselcelcarcinoom bij vrouwen ontstaat bijna altijd uit gedifferentieerde vulvaire intra-epitheliale neoplasie (dVIN). Bij mannen is onduidelijk of dit ontstaat uit peniele intra-epitheliale neoplasie (PIN).

Omdat een plaveiselcelcarcinoom zeer snel kan ontwikkelen is zelfonderzoek van groot belang. Zie bijlage 8 voor instructies. Een verandering en toename van klachten, zoals niet genezende erosies, ontwikkeling van gezwellen en transformatie van 'jeuk' naar 'pijn' kunnen voortekenen zijn van een plaveiselcelcarcinoom.

Aanbevelingen

2012

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

Literatuur

- Barbagli G, Palminteri E, Mirri , Guazzoni G, Turini D, Lazzeri M. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. J Urol 2006;175(4):1359-1563.
- Carli P, Cattaneo A, De Magnis A, Biggeri A, Taddei G, Giannotti B. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen sclerosus: a longitudinal cohort study. Eur J Cancer Prev. 1995;4:491-5.
- Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, Figge H, Mihm MC jr. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. Human Pathol 1998 Sep;29(9):932-948.
- Innocenzi D, Nasca MR, Skroza N, Panetta C, Potenza MC, Musumeci L, Micali G. Penile lichen sclerosus: Correlation between histopathologic features and risk of cancer. Acta Dermatovenerol Croat 2006;14(4):225-9.

- Jones RW, Sadler L, Grant S, Whineray J, Exeter M, Rowan D. Clinically indentifying women with vulvar lichen sclerosus at increased risk of squamous cell carcinoma: a case-control study. *J Reprod Med* 2004;49(10):808-811.
- Kagie MJ, Kenter GG, Hermans J, Trimbos JB, Fleuren GJ. The relevance of various vulvar epithelial changes in the early detection of squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7: 50-7.
- Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:1135-9.
- Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *British Journal of Dermatology* 2018;178:839–853.
- Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 6: 911-4.
- Patrizi A, Gurioli C, Medri M, Neri I. Childhood Lichen Sclerosus: A long-term follow-up. *Ped Derm* 2010;27(1):101-103.
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:803-806.
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med.* 2002 Sep;47(9):706-9.
- Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol.* 2004;140(6):709.
- Scurry J. Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosus hypothesis. *Int J Gynecol Cancer.* 1999;9:89-97.
- Spekrijse JJ, Streng BMM, Vermeulen RFM, Voss FO, Vermaat H, van Beurden M. *Gynecol Oncol.* The risk of developing squamous cell carcinoma in patients with anogenital lichen sclerosus: A systematic review 2020 Feb 20. pii: S0090-8258(20)30156-6 doi: 10.1016/j.ygyno.2020.02.020. [Epub ahead of print]
- Van de Nieuwenhof HP, Massuger LFAG, van der Avoort IAM, Bekkers RLM, Casparie M, Abma et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increase with age. *Europ J of Cancer* 2009;45(5):815-816.
- Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57:9–30.

Lokale therapie (2020)

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van lokale therapie bij patiënten met LS?

Inleiding

Het hoofdstuk lokale therapie uit de vorige versie van de richtlijn (2012) werd geheel herzien. Er werd opnieuw een systematisch gezocht in de literatuur en de beschikbare literatuur werd uitgewerkt volgens de GRADE methode. Het onderdeel testosteron en progesteron uit de vorige versie van de richtlijn werd geëxcludeerd, omdat deze behandeling obsoleet wordt beschouwd.

Indifferente middelen

Het is aan te raden om meerdere malen per dag een vet indifferent middel te gebruiken bij lichen sclerosus om de huid tegen uitdroging te beschermen. Een droge huid jeukt sneller en krabben kan weer leiden tot nieuwe lichen sclerosus laesies (Koebner fenomeen). Voorbeelden zijn paraffine-vaseline in gelijke delen, cremor vaseline lanette, cremor vaseline cetomacrogolis, simplex basiszalf en voor de perianale regio cremor vaseline zinksulfaat (FNA). In samenspraak met de patiënt kan uiteindelijk ook voor andere (OTC) middelen gekozen worden als dat de therapietrouw bevordert. Er werden geen studies over indifferente middelen bij dit hoofdstuk geïnccludeerd. Zie daarvoor het hoofdstuk Onderhoudstherapie.

Lokale corticosteroiden

Lokale corticosteroiden worden veelvuldig gebruikt bij de behandeling van lichen sclerosus.[Chi 2010, Lewis 2018] Het werkingsmechanisme van lokale corticosteroiden berust op een aantal biologische effecten: anti-inflammatoir (remming van de ontstekingsreactie), antiproliferatief (remming van de celdeling) en vasoconstrictie. Op basis van deze effecten geven lokale corticosteroiden een symptomatische en klinische verbetering van lichen sclerosus. Bijwerkingen ontstaan bij langdurig en continu gebruik van (sterke) lokale corticosteroid. De meest voorkomende lokale bijwerkingen zijn atrofie, teleangiëctasieën en striae. Wanneer er intermitterend wordt behandeld is er minder kans op bijwerkingen, ook na lange tijd. Systemische bijwerkingen ontstaan als gevolg van percutane absorptie van lokale corticosteroiden op grote huidgebieden wat kan leiden tot verstoring van de hypothalamus-hypofyse as. Voor het doseren van dermatocorticosteroiden kan de vingertopmethodiek worden gehanteerd. Zie voor gebruik van dermatocorticosteroiden ook de leidraad Dermatocorticosteroiden, beschikbaar via www.nvdv.nl [NVDV leidraad Dermatocorticosteroiden 2019]

Lokale calcineurineremmers

Ook lokale calcineurineremmers hebben een plaats bij de behandeling van lichen sclerosus. Het werkingsmechanisme van lokale calcineurineremmers berust op remming van de fosfatase calcineurine in T-cellen. Hierdoor daalt de productie en afgifte van interleukine 2 en wordt de T-cel activatie geremd met als effect een onderdrukking van inflammatoire reacties in de huid. Lokale bijwerkingen zijn onder andere een brandend gevoel van de huid, irritatie, jeuk, roodheid en een warm gevoel. Deze bijwerkingen treden meestal alleen gedurende de eerste 1-2 weken op maar blijven soms bestaan waardoor de behandeling gestaakt wordt.,

Methoden (zoeken en selecteren)

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

P: Patiënten met lichen sclerosus

I: Lokale therapie

C: Geen behandeling, placebo behandeling, (alle) andere behandelingen voor lichen sclerosus

O: Zie hieronder

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair:

- Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal)
- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten aan het eind van de studie (cruciaal)
- Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)

Secundair:

- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk)
- Behandelingstevredenheid volgens patiënten (belangrijk)
- Duur van remissie (belangrijk)

Voor lichen sclerosus bestaan nog geen gevalideerde, gestandaardiseerde meetinstrumenten voor effectiviteit.

Zoekstrategie

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Zie voor de zoekstrategie bijlage 2. Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Studies werden geïnccludeerd wanneer volwassen deelnemers gediagnosticeerd waren met lichen sclerosus, wanneer het middel in Nederland beschikbaar is en wanneer de gedefinieerde uitkomstmaten werden beschreven. De uitkomst werd idealiter gemeten na 3 en 6 maanden, maar studies met een andere follow-upduur zijn ook geïnccludeerd als indirecte vorm van bewijs. Studies met een follow-up van 12 maanden of langer werden geïnccludeerd bij het onderdeel 'Onderhoudstherapie'. Primair werden er RCT's geïnccludeerd. Observationale studies werden alleen geïnccludeerd indien er gebruikte middelen werden beschreven die in de Nederlandse praktijk worden gebruikt waarvan geen RCT's beschikbaar waren.

Er werden in totaal 37 studies geïnccludeerd op basis van titel/abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 31 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 3.

Alle gerandomiseerde studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool. [Higgins 2016] De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE. Niet-vergelijkende observationale studies worden niet middels GRADE beoordeeld, deze worden separaat beschreven. Observationale studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Newcastle-Ottawa Quality Assessment. [Wells 2013] Risk of bias beoordelingen zijn op te vragen bij de NVDV.

Voor anogenitale LS bij vrouwen werden er studies over lokale corticosteroïden, lokale calcineurineremmers en tretinoïne geïnccludeerd. Voor mannen met anogenitale LS waren minder studies beschikbaar, er werden studies over calcipotriol en lokale corticosteroïden geïnccludeerd.

Lokale corticosteroïden

Anogenitale LS bij vrouwen

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er werden 2 RCT's gevonden die de effectiviteit van corticosteroïden op vulvaire lichen sclerosus beschrijven. [Borghi 2015, Virgili 2014] De resultaten konden niet worden gepoold vanwege verschillende vergelijkingen en beschreven middelen.

Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 4 en 5 en Summary of Findings Table bijlage 6, voor een samenvatting van resultaten en kwaliteit van bewijs.

Mometasonfuroaat 0,1% zalf in afbouwende dosis vs. continue dosis mometasonfuroaat 0,1% zalf éénmaal daags, vijf dagen per week.

Borghi *et al.* beschrijven in hun RCT de vergelijking tussen continue dosis mometasonfuroaat 0,1% zalf versus mometasonfuroaat 0,1% zalf in afbouwende dosis gedurende 12 weken bij 64 vrouwen met vulvaire lichen sclerosus. [Borghi 2015] De afbouw dosis bestond uit eenmaal daagse applicatie op 5 dagen per week gedurende 4 weken, waarna in week 4 tot 8 om de dag werd gesmeerd en in week 8 tot 12 twee keer per week. De continue dosering bestond uit 5 dagen per week applicatie gedurende 12 weken. Beschreven uitkomstmaten zijn een 75% verbetering op de Global Subjective Score (GSS) (som score 0-3 voor branderigheid en jeuk), 75% verbetering op de Global Objective Score (GOS) (som score 0-3 voor klinische parameters: erytheem, hyperkeratose, bleekheid, excoriaties) en bijwerkingen. Patiënten werden niet geblindeerd maar de onderzoekers wel.

Verandering in kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten

Na 12 weken behandelen was het aantal patiënten met 75% verbetering in branderigheid en jeuk (GSS75) in de afbouwende dosisgroep 22 (69%) en in de continue dosisgroep 20 (62%) (RR 1,10; 95% BI 0,77 tot 1,57). Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en voor onnauwkeurigheid (de onderkant van het betrouwbaarheidsinterval omvat de lijn van geen verschil (1) en de bovenkant omvat potentieel het voordeel van de continue dosis (>1,25)).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er traden geen bijwerkingen op in beide groepen gedurende de studieduur van 12 weken. Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (deelnemers waren niet geblindeerd), imprecisie (kleine sample size) en indirectheid (korte follow-up voor het monitoren van bijwerkingen).

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars

Na 12 weken behandelen was het aantal patiënten met 75% verbetering van de GOS 15 (47%) in de afbouw dosisgroep en 9 (28%) in de continue dosisgroep (RR 1,67; 95% BI 0,86 tot 3,24). Kwaliteit van bewijs voor deze uitkomstmaat is laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege een kleine studiegrootte en omdat het betrouwbaarheidsinterval aan de onderkant van de lijn geen verschil (1) omvat en aan de bovenkant potentieel het voordeel van de continue dosis (1,25).

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Duur van remissie

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Clobetasolpropionaat 0,05% zalf vs. mometasonfuroaat 0,1% zalf

In de RCT van Virgili *et al.* wordt clobetasolpropionaat 0,05% zalf vergeleken met mometasonfuroaat 0,1% zalf gedurende 12 weken bij 54 vrouwelijke deelnemers. [Virgili 2014] Beide middelen werden gedurende de eerste 4 weken 5 dagen per week gesmeerd, in de tweede 4 weken om de dag en de laatste 4 weken tweemaal per week. Beschreven uitkomstmaten zijn GSS, GOS en bijwerkingen. Ook deze studie betrof een open-label design waarbij patiënten niet geblindeerd werden.

Verandering in kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten

In de studie van Virgili *et al.* hadden 16 patiënten (59,3%) in de clobetasolgroep vs. 18 patiënten in de mometasongroep (66,7%) 75% verbetering op de GSS (gebaseerd op jeuk, branderigheid en tekenen van LS) (RR 0,89; 95% BI 0,59 tot 1,34). [Virgili 2014] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en voor onnauwkeurigheid (het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de grens voor potentieel voordeel van clobetasol (0,75) en de grens voor potentieel voordeel van mometason (1,25)).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er traden geen bijwerkingen op gedurende 12 weken follow-up in beide groepen. [Virgili 2014] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en onnauwkeurigheid (klein aantal patiënten).

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars

Na 12 weken behandelen hadden 10 patiënten (37%) in de clobetasolgroep en 13 patiënten (48,2%) in de mometasongroep een 75% verbetering in GOS gebaseerd op erytheem, hypopigmentatie, hyperkeratose, prurigo lesies en excoriaties (RR 0,77; 95% BI 0,41 tot 1,44). [Virgili 2014] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en voor onnauwkeurigheid (het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de grens voor potentieel voordeel van clobetasol (0,75) en de grens voor potentieel voordeel van mometason (1,25)).

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Behandelingstevredenheid werd gemeten middels een tweepuntsschaal (tevreden of ontevreden). Na 12 weken behandelen waren 2 patiënten (8%) in de clobetasolgroep vs. 4 patiënten (15%) in de mometasongroep ontevreden met de behandeling (RR 0,5; 95% BI 0,1 tot 2,5). [Virgili 2014] Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en voor onnauwkeurigheid (het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de grens voor potentieel voordeel van clobetasol (0,75) en de grens voor potentieel voordeel van mometason (1,25)).

Duur van remissie

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Conclusies - GRADE

Mometasonfuroaat 0,1% zalf in afbouwende dosis vs. continue dosis mometasonfuroaat 0,1% zalf éénmaal daags, vijf dagen per week

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven.
-	Er zijn geen data bekend.

Laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten.</p> <p>Mometasonfuroaat 0,1% zalf in afbouwende dosis zou in vergelijking met continue dosis de ernst van LS niet of nauwelijks (meer) verminderen volgens patiënten. Beide behandelingen zouden een positief effect op LS kunnen hebben volgens de patiënten.</p> <p><i>Borghini 2015</i></p>
-------------	--

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde.</p> <p>We zijn erg onzeker over het effect van mometasonfuroaat 0,1% zalf in afbouw dosis vs. continue dosis op de proportie patiënten die een bijwerking rapporteert.</p> <p><i>Borghini 2015</i></p>
------------------	--

Laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars.</p> <p>Mometasonfuroaat 0,1% zalf in afbouw dosis zou in vergelijking met continue dosis kunnen resulteren in een vermindering van ernst van LS volgens behandelaars.</p> <p><i>Borghini 2015</i></p>
-------------	--

-	<p>Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten.</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
---	---

-	<p>Uitkomstmaat: Duur van remissie.</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
---	--

Clobetasolpropionaat 0,05% zalf vs. mometasonfuroaat 0,1% zalf

-	<p>Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven.</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
---	---

Laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten.</p> <p>Clobetasolpropionaat 0,05% zalf zou in vergelijking met mometasonfuroaat 0,1% zalf de ernst van LS niet of nauwelijks verminderen volgens patiënten. Beide behandelingen zouden een positief effect kunnen hebben op LS volgens patiënten.</p> <p><i>Virgili 2014</i></p>
-------------	--

Laag	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde.</p> <p>Clobetasolpropionaat 0,05% zalf en mometasonfuroaat 0,1% zalf zouden een gelijke proportie patiënten kunnen geven die een bijwerking rapporteert.</p> <p><i>Virgili 2014</i></p>
-------------	---

Laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars.</p> <p>Clobetasolpropionaat 0,05% zalf zou in vergelijking met mometasonfuroaat 0,1% zalf de ernst van LS niet of nauwelijks verminderen volgens behandelaars.</p> <p><i>Virgili 2014</i></p>
Laag	<p>Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten.</p> <p>Clobetasolpropionaat 0,05% zalf zou in vergelijking met mometasonfuroaat 0,1% zalf weinig tot geen verschil in aantal ontevreden patiënten geven.</p> <p><i>Virgili 2014</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Duur van remissie.</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>

Overige overwegingen

De kwaliteit van bewijs voor mometasonfuroaat 0,1% (klasse 3) in een continue dosis (eenmaal daagse applicatie 5 dagen per week) versus afbouw dosis (eenmaal daags 5 dagen per week gedurende 4 weken, daarna om de dag gedurende 4 weken en vervolgens twee keer per week) is laag. [Borghi 2015] Beide doseringen zouden kunnen resulteren in een verbetering in ernst van LS. Voor mometasonfuroaat 0,1% (klasse 3) versus clobetasolpropionaat 0,05% (klasse 4) is de 'overall' kwaliteit van bewijs tevens laag. [Virgili 2014] Beide behandelingen zouden een positief effect kunnen hebben op LS.

Ondanks de lage kwaliteit van bewijs vormen sterk tot zeer sterk werkende corticosteroiden de eerste keuze behandeling van anogenitale LS. Het epitheel van de vulva is redelijk goed bestand tegen sterk tot zeer sterk werkende corticosteroiden. Ze geven doorgaans snel (dat wil zeggen binnen enkele dagen) vermindering van jeuk en pijn. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor minder sterk werkende corticosteroiden in de behandeling van lichen sclerosus, zoals hydrocortison- of triamcinolon crème. Het is dus aan te raden om bij lichen sclerosus te behandelen met een klasse 4 of eventueel klasse 3 corticosteroid. Zalf is te verkiezen boven crème vanwege het occlusieve karakter, waardoor het corticosteroid dieper doordringt in de huid. Ook geeft zalf minder irritatie dan crème en veroorzaakt het minder vaak een contact allergie.

Op basis van expert opinie van de werkgroep wordt ook bij mannen met anogenitale LS behandeling met sterk tot zeer sterk werkende corticosteroiden aanbevolen. Mocht dit onvoldoende helpen dan kan het verwijderen van de voorhuidinflammatie, middels een circumcisie, worden overwogen. [NVU richtlijn voorhuidpathologie 2019, Lewis 2018] Overweeg bij mictieklachten en verdenking op een urethrastrictureur tevens verwijzing naar een uroloog. Bij meatus betrokkenheid kan het lokale corticosteroid worden aangebracht met behulp van een éénmalig katheter voor vrouwen. Voor instructies zie bijlage 9.

De applicatiefrequentie van de lokale corticosteroiden is afhankelijk van de activiteit van de ziekte. Vaak wordt gestart met dagelijkse applicatie gedurende 1 maand, waarna wordt afgebouwd tot 4 dagen per week. Op de lange termijn kan worden afgebouwd tot 1-4 x per week, afhankelijk van de benodigde frequentie om activiteit van LS te onderdrukken.

Er is onvoldoende wetenschappelijke literatuur beschikbaar met betrekking tot effectiviteit van indifferente middelen bij de behandeling van anogenitale LS. Het is de ervaring van de werkgroep dat deze wel een essentieel, onmisbaar onderdeel van de behandeling zijn. Bij de keuze van de voor te schrijven indifferente middelen is de voorkeur van de patiënt van

belang. Instrueer de patiënt om tenminste één uur te wachten met het aanbrengen van een indifferente middel na applicatie van het corticosteroid. Adviseer de patiënt om meerdere malen per dag een indifferente middel aan te brengen, bijvoorbeeld na elk toiletbezoek.

Extra-genitale LS

Er zijn geen studies gevonden waarin de behandeling van extra-genitale LS met lokale therapie is onderzocht. De werkgroep is van mening dat symptomatische extra-genitale LS op dezelfde wijze behandeld dient te worden als anogenitale LS.

Aanbevelingen voor mannen en vrouwen

Wij bevelen gebruik van indifferente middelen meerdere malen per dag aan voor patiënten met LS als essentieel onderdeel van de behandeling, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben boven crèmes. Van belang is te benadrukken dat er ruim en vaak gesmeerd mag worden.

Wij bevelen, naast een emolliens, sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkende lokale corticosteroiden aan als eerste keus behandeling voor patiënten met LS, waarbij zalven bij anogenitale LS de sterke voorkeur hebben boven crèmes. Overweeg te starten met éénmaal daagse applicatie gedurende 4 weken en vervolgens af te bouwen naar een intermitterend onderhoudsschema op geleide van de klachten en klinische verschijnselen van de patiënt. Van belang is te benadrukken dat alleen het aangedane gebied ingesmeerd dient te worden.

Lokale calcineurineremmers

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er werden twee RCT's gevonden, één over lokaal tacrolimus [Funaro 2014] en één over pimecrolimus [Goldstein 2011] voor vulvaire lichen sclerosus. Resultaten van de geselecteerde studies worden hieronder beschreven.

Zie voor karakteristieken van de studies en risico of bias beoordelingen bijlage 4 en 5 en Summary of Findings Table bijlage 6, voor een samenvatting van resultaten en kwaliteit van bewijs.

Tacrolimus 0,1% zalf éénmaal daags vs. clobetasolpropionaat 0,05% zalf éénmaal daags bij vrouwen met anogenitale LS

Funaro *et al.* beschrijven in hun RCT uit 2014 het effect van éénmaal daags tacrolimus 0,1% zalf versus éénmaal daags clobetasolpropionaat 0,05% zalf gedurende 12 weken bij 58 vrouwen met lichen sclerosus. [Funaro 2014] Indien laesies waren verdwenen voor het einde van de studie werd de ingestelde behandeling gecontinueerd middels tweewekelijkse applicatie. Uitkomstmaten in deze studie zijn klinische verbetering beoordeeld door de onderzoeker (beoordeling witte papels, patches, atrofie, erosies, ulceraties, erytheem en lichenificatie), bijwerkingen en een VAS voor pijn en/of branderigheid en jeuk. Er werden geen spreidingsmaten weergegeven voor de uitkomstmaten over effectiviteit van de behandeling en de gemiddelde VAS werd alleen in een figuur weergegeven. Verder werden er 5 patiënten jonger dan 18 jaar geïnccludeerd (1 in de tacrolimusgroep en 4 in de clobetasolgroep) waarvan de precieze leeftijd niet wordt beschreven.

Verandering in kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten

De gemiddelde VAS jeuk in de tacrolimusgroep was 3 versus 1 in de clobetasolgroep ($p=0,108$). [Funaro 2014] De gemiddelde VAS branderigheid/pijn in de tacrolimus groep was 2,2 versus 0,7 in de clobetasolgroep ($p=0,172$). Er kon geen relatief effect worden geschat door het ontbreken van spreidingsmaten. Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd tweemaal

afgevaardigd voor onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten en vanwege het ontbreken van spreidingsmaten) en indirectheid (er werden vijf kinderen geïncludeerd).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

De proportie patiënten die ≥ 1 bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling rapporteerden was 86% (n=24) in de tacrolimusgroep vs. 74% (n=20) in de clobetasolgroep. [Funaro 2014] In de tacrolimusgroep hadden meer patiënten een branderig gevoel na applicatie (n=22 vs. n=13, p=0,014) volgens de onderzoekers. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgevaardigd voor onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten) en indirectheid (er werden vijf kinderen geïncludeerd).

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars

Klinische verbetering werd geschat door de behandelaars door een score van 0-3 toe te kennen aan de klinische parameters witte papels of plaques, atrofie, erosies, ulceraties, erythemateuze plaques en lichenificatie. Het aantal patiënten zonder klinische verschijnselen na 12 weken behandelen was 4 (14,3%) in de tacrolimusgroep versus 15 (55,6%) in de clobetasolgroep (p=0,002). [Funaro 2014] Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd tweemaal afgevaardigd voor onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten en ontbreken spreidingsmaten) en indirectheid (er werden vijf kinderen geïncludeerd).

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Duur van remissie

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Pimecrolimus 1% crème tweemaal daags vs. clobetasolpropionaat 0,05% crème éénmaal daags bij vrouwen met anogenitale LS

Het effect van pimecrolimus 1% crème tweemaal daags versus clobetasolpropionaat 0,05% crème éénmaal daags werd bestudeerd door Goldstein *et al.* [Goldstein 2011] Er werden 38 vrouwen met LS geïncludeerd en behandeld gedurende 12 weken. Beschreven uitkomsten zijn VAS voor pijn en/of branderigheid en jeuk, Investigator's Global Assessment (IGA) (som score 0-3 voor ziekte ernst, lichenificatie, ulceratie/fissuren) en bijwerkingen. Voor de uitkomstmaten voor effectiviteit van de behandeling kon geen relatief effect worden geschat door het ontbreken van spreidingsmaten.

Verandering in kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten

Als patiënt gerapporteerde uitkomstmaten werden de VAS jeuk en de VAS branderigheid/pijn beschreven in de studie van Goldstein *et al.* De gemiddelde VAS jeuk in de pimecrolimusgroep was 3,5 versus 4,5 in de clobetasolgroep (p=0,319). [Goldstein 2011] De gemiddelde VAS branderigheid/pijn in de pimecrolimusgroep was 3,8 versus 3,9 in de clobetasolgroep (p=0,932). Er kon geen relatief effect worden geschat door het ontbreken van spreidingsmaten. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgevaardigd voor risico op bias door ontbrekende uitkomstdata en voor onnauwkeurigheid door een laag aantal patiënten.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Gedurende de studie werden er geen bijwerkingen gerapporteerd in beide groepen. Er traden geen herpesinfecties op. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgevaardigd voor onnauwkeurigheid vanwege een laag aantal patiënten en een korte follow-up duur.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars

Er werd een Investigator's Global Assessment (IGA) (score 0-3) afgenomen voor klinische evaluatie van lichenificatie, ulceratie/fissuren en ernst van de ziekte. Er werden enkel p-waardes gerapporteerd in de studie van Goldstein *et al.* De auteurs concluderen dat zowel clobetasol als pimecrolimus de totale IGA score ($p=0,001$) als de drie subscores significant verlagen (lichenificatie $p=0,001$; ulceratie $p=0,025$ en ernst van ziekte $p=0,001$). [Goldstein 2011] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias door ontbrekende uitkomstdata en voor onnauwkeurigheid door een laag aantal patiënten.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Duur van remissie

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Conclusies - GRADE

Tacrolimus 0,1% zalf éénmaal daags vs. clobetasolpropionaat 0,05% zalf éénmaal daags bij vrouwen met anogenitale LS

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten. Tacrolimus 0,1% zalf zou in vergelijking met clobetasolpropionaat 0,05% zalf LS niet of nauwelijks in ernst verminderen volgens patiënten, maar we zijn erg onzeker. In beide groepen waren VAS jeuk en branderigheid laag na 3 maanden behandelen. <i>Funaro 2014</i>
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde. Tacrolimus 0,1% zalf en clobetasolpropionaat 0,05% zalf zouden een gelijke proportie patiënten die een bijwerking rapporteert kunnen geven. <i>Funaro 2014</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars. Tacrolimus 0,1% zalf zou in vergelijking met clobetasolpropionaat 0,05% zalf LS minder in ernst laten afnemen volgens behandelaars, maar we zijn erg onzeker. <i>Funaro 2014</i>
-	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten. Er zijn geen data bekend.

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie. Er zijn geen data bekend.
---	---

Pimecrolimus 1% crème tweemaal daags vs. clobetasolpropionaat 0,05% crème éénmaal daags bij vrouwen met anogenitale LS

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
---	--

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten. Pimecrolimus 1% crème zou in vergelijking met clobetasolpropionaat 0,05% crème LS niet of nauwelijks (meer) verbeteren volgens patiënten. <i>Goldstein 2011</i>
-------------	--

Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde. Pimecrolimus 1% crème en clobetasolpropionaat 0,05% crème zouden een gelijke proportie patiënten die een bijwerking rapporteert kunnen geven. <i>Goldstein 2011</i>
-------------	--

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars. Pimecrolimus 1% crème zou in vergelijking met clobetasolpropionaat 0,05% zalf LS niet of nauwelijks (meer) verbeteren volgens behandelaars. Zowel clobetasol en pimecrolimus zouden IGA scores kunnen verlagen. <i>Goldstein 2011</i>
-------------	---

-	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten. Er zijn geen data bekend.
---	--

-	Uitkomstmaat: Duur van remissie. Er zijn geen data bekend.
---	---

Overige overwegingen

De 'overall' kwaliteit van bewijs voor de vergelijking tacrolimus 0,1% zalf versus clobetasolpropionaat 0,05% zalf is laag, met name vanwege het lage aantal patiënten, indirectheid en het ontbreken van uitkomstmaten. Clobetasolpropionaat zou betere resultaten wat betreft effectiviteit geven. De 'overall' kwaliteit van bewijs voor de vergelijking pimecrolimus 1% versus clobetasolpropionaat 0,05% is tevens laag. Pimecrolimus zou weinig tot geen verschil in effectiviteit geven vergeleken met clobetasolpropionaat. Echter, in de studie wordt een crème met een zalf vergeleken en bovendien verschilt de applicatiefrequentie van beide middelen. Beide studies gaan over vrouwen met anogenitale LS.

Het voordeel van tacrolimus en pimecrolimus is dat ze niet de bijwerkingen kennen zoals van langdurig corticosteroïdgebruik. Een nadeel van tacrolimus is dat het vooral kort na het aanbrengen een brandend gevoel geeft. De patiënt moet hierover worden voorgelicht. Ook zijn de bijwerkingen op de langere termijn van tacrolimus zelf bij lichen sclerosus nog onvoldoende bekend. In de geïncludeerde studies traden geen herpesinfecties op. Echter, het is de mening van de werkgroep dat bij patiënten met recidiverende herpesinfecties vaker recidief optreedt bij gebruik van tacrolimus. Dit geldt ook voor patiënten die clobetasol gebruiken.

Indien corticosteroïden bijwerkingen geven, gecontra-indiceerd zijn, of onvoldoende effectief zijn kan tacrolimus zalf volgens de werkgroep overwogen worden. Tacrolimus 0,1% zalf heeft de voorkeur boven pimecrolimus 1% crème omdat het een sterker preparaat betreft en in zalfbasis zit. Voor het gecombineerd gebruik van lokale corticosteroïden en tacrolimus zalf is onvoldoende literatuur beschikbaar, maar naar de mening van de werkgroep kunnen beide middelen alternerend worden gebruikt tijdens afbouwen van lokale corticosteroïden.

Het is de mening van de werkgroep dat ook bij mannen met anogenitale LS behandeling met lokale calcineurineremmers kan plaatsvinden. Indien een circumcisie niet mogelijk of wenselijk is kan behandeling tevens met lokale calcineurineremmers plaatsvinden. [NVU richtlijn voorhuidpathologie 2019]

Tacrolimus zalf dient na een succesvolle inductieperiode van tweemaal daagse applicatie, intermitterend te worden gebruikt. Afhankelijk van het effect kan dan ook voor een éénmaal daagse dosering worden gekozen.

Aanbevelingen

Overweeg behandeling met tacrolimus 0,1% zalf bij patiënten met LS indien lokale corticosteroïden onvoldoende effectief zijn, bijwerkingen geven of gecontra-indiceerd zijn.
--

Overige lokale therapieën

Tretinoïne 0,05% crème (short contact) in combinatie met mometasonfuroaat 0,1% zalf bij vrouwen met anogenitale LS

Er werd één observationele studie gevonden die het effect van lokaal tretinoïne bij lichen sclerosus beschrijft. [Borghi 2017] Vanwege de studieopzet heeft deze studie een hoog risico op verschillende soorten bias (selectiebias, confounding by indication). De studie wordt hieronder kwalitatief beschreven en wordt niet beoordeeld op bewijskracht. Zie voor een gedetailleerd overzicht van studiekarakteristieken zie bijlage 4.

Borghi *et al.* beschrijven in een retrospectieve vergelijkende cohortstudie resultaten van short contact behandeling met tretinoïne 0,05% crème in combinatie met mometasonfuroaat 0,1% zalf bij vrouwen met LS. [Borghi 2017] Patiënten brachten in de ochtend tretinoïne 0,05% aan wat na één uur werd afgespoeld met water. In de avond werd mometasonfuroaat 0,1% gebruikt voor 5 opeenvolgende dagen per week gedurende 12 weken. De controlegroep gebruikte een indifferent middel in de ochtend en mometason in de avond. Omdat er gelijktijdig werd behandeld met mometason kan het effect van tretinoïne alleen niet worden geschat. Patiënten werden niet meegenomen in de analyses als er incomplete data waren. Na 12 weken hadden 8 patiënten (50%) in de tretinoïnegroep 75% verbetering op de GSS vergeleken met 15 (100%) uit de controlegroep. Een 75% verbetering op de GOS (som score 0-3 voor leukoderma, hyperkeratose, prurigo lesies en excoriaties) werd gezien bij 11 patiënten (61,1%) in de tretinoïnegroep versus 12 patiënten (63,1%) in de controlegroep. De belangrijkste bijwerkingen waren branderigheid bij applicatie van tretinoïne (n=6) en mometason (n=2). In de tretinoïnegroep waren 9 patiënten (45%) erg tevreden vergeleken met 13 patiënten (68,4%) in de controlegroep. Het totale aantal patiënten in deze studie is erg laag wat de generaliseerbaarheid van de resultaten laag maakt. Door het niet gerandomiseerde, retrospectieve design ontstaat een risico op bias.

-	Er is onvoldoende betrouwbaar bewijs om een conclusie te kunnen formuleren over behandeling van lichen sclerosus met lokaal tretinoïne 0,05%.
---	---

Calcipotriol 0,005% zalf bij mannen met anogenitale LS

Er werd één observationele studie gevonden die het effect van calcipotriolzalf bij mannen met lichen sclerosus beschrijft. [Gupta 2005] Vanwege de studieopzet heeft deze studie een hoog risico op verschillende soorten bias (selectiebias, confounding by indication). De studie wordt hieronder kwalitatief beschreven en wordt niet beoordeeld op bewijskracht. Zie voor een gedetailleerd overzicht van studiekarakteristieken zie bijlage 4.

Gupta *et al.* onderzochten het effect van calcipotriol 0,005% zalf gedurende 16 weken. [Gupta 2005] Er werden 15 mannen geïncludeerd. Tevens werden er 8 vrouwen geïncludeerd, welke niet worden beschreven omdat het er minder dan 10 zijn. In de eerste week werd eenmaal daags gesmeerd. Indien er geen irritatie op trad werd de dosis opgehoogd tot tweemaal daagse applicatie, maximaal 15g per maand. Er werden “total signs” en “total symptom” scores gerapporteerd. De total sign score bestaat uit de som (0-3 waarbij 0=geen en 3=ernstig) van scores voor depigmentatie, sclerose en erosies (maximaal 9). De total sign score na 16 weken behandelen was gemiddeld 2,5. De total symptom score bestaat uit scores van 0-3 voor jeuk, pijn en bemoeilijkte retractie van de voorhuid. Deze score was gemiddeld 1,6 na 16 weken behandelen. Drie patiënten die allen circumcisie hadden ondergaan rapporteerden lokale irritatie en erytheem. Ze vervolgden behandeling na een korte onderbreking in een lagere dosering. Het aantal patiënten was erg laag en er werden geen spreidingsmaten voor de gerapporteerde uitkomsten weergegeven.

-	Er is onvoldoende betrouwbaar bewijs om een conclusie te kunnen formuleren over behandeling van lichen sclerosus met calcipotriol 0,005% zalf.
---	--

Overige overwegingen

Omdat er maar één observationele studie werd gevonden die het effect van lokaal tretinoïne 0,05% beschrijft is er onvoldoende betrouwbaar bewijs om een conclusie te kunnen formuleren. Bovendien werden patiënten gelijktijdig behandeld met mometasonfuroaat 0,1%, waardoor het effect van tretinoïne alleen niet bepaald kan worden.

In de studie van Gupta *et al.* zijn er te weinig patiënten geïncludeerd om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over het effect van calcipotriol bij mannen met LS.

Aanbevelingen

We bevelen behandeling met calcipotriol 0,005% zalf of tretinoïne 0,05% crème niet aan voor de behandeling van LS. Er zijn onvoldoende gegevens bekend over de effectiviteit.

Literatuur

- Borghi A, Corazza M, Minghetti S, et al. Continuous vs. tapering application of the potent topical corticosteroid mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of a randomized trial. *British Journal of Dermatology* 2015;173(6):1381-6.
- Borghi A, Minghetti S, Toni G, et al. Combined therapy in vulvar lichen sclerosus: does topical tretinoin improve the efficacy of mometasone furoate? *Journal of Dermatological Treatment* 2017;28(6):559-63.
- Funaro D, Lovett A, Leroux N, et al. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;71(1):84-91.
- Gupta S, Saraswat A, Kumar B. Treatment of genital lichen sclerosus with topical calcipotriol [7]. *International Journal of STD and AIDS* 2005;16(11):772-74.
- Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, et al. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;64(6):e99-e104.
- Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10 (Suppl 1).
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). Richtlijn Behandeling Voorhuidpathologie. Utrecht: NVU, 2019. Online beschikbaar op www.nvu.nl. Laatst geraadpleegd op 11-05-2020.
- Virgili A, Borghi A, Minghetti S, et al. 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* 2014;28(7):943-8.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013. Laatst geraadpleegd 20-08-2019 via http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Onderhoudsbehandeling (2020)

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van onderhoudsbehandeling bij anogenitale lichen sclerosus?

Inleiding

Sterk tot zeer sterk werkende dermatocorticosteroïden vormen de eerste keuze therapie bij de behandeling van lichen sclerosus, zie hoofdstuk 'Lokale therapie' op blz. 32. Het doel van de behandeling van lichen sclerosus is symptoom reductie, verdwijnen van de zichtbare afwijkingen, voorkomen van verlittekening en van progressie naar maligniteit. In de dagelijkse praktijk lijkt er meer sprake van onderbehandeling dan van overbehandeling. Uit de praktijk blijkt dat het al dan niet adviseren van een onderhoudsbehandeling met dermatocorticosteroïden bij de behandeling van lichen sclerosus varieert. Er werd bij de herziening van deze richtlijn een literatuursearch verricht naar studies die bewijs kunnen leveren voor de effectiviteit en het belang van een onderhoudsbehandeling met lokale corticosteroïden bij anogenitale lichen sclerosus.

Onder onderhoudstherapie wordt een behandeling gedurende tenminste één jaar verstaan. Als uitkomstmaten in dit hoofdstuk werd primair gekeken naar de proportie patiënten met relapse en de duur van remissie. Ook werd er gekeken naar het aantal patiënten dat een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelde gedurende follow-up.

Methoden (zoeken en selecteren)

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

P: patiënten met anogenitale lichen sclerosus

I: onderhoudstherapie (tenminste 1 jaar behandeling)

C: geen behandeling, placebo behandeling, (alle) andere behandelingen voor lichen sclerosus.

O: zie hieronder.

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair:

- Proportie patiënten met relapse (cruciaal)
- Duur van remissie (cruciaal)
- Proportie patiënten met plaveiselcelcarcinoom (cruciaal)

Secundair:

- Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (belangrijk)
- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten aan het eind van de studie (belangrijk)
- Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (belangrijk)
- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk)
- Behandelingstevredenheid volgens patiënten (belangrijk)

Voor lichen sclerosus bestaan nog geen gevalideerde, gestandaardiseerde meetinstrumenten voor effectiviteit.

Zoekstrategie

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Zie bijlage 2 voor de zoekstrategie. Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Studies werden geïnccludeerd wanneer volwassen deelnemers gediagnosticeerd waren met lichen sclerosus, wanneer het middel in Nederland beschikbaar is en wanneer de gedefinieerde uitkomstmaten werden beschreven. Er werden studies met een follow-up duur van 12 maanden of langer geselecteerd. Primair werden er RCT's geïnccludeerd. Observationale studies werden geïnccludeerd om langere termijn gegevens te verkrijgen.

Er werden in totaal 13 studies geïnccludeerd op basis van titel/abstract. Uiteindelijk zijn er na full tekst screening 6 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 3.

Alle gerandomiseerde studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool [Higgins 2016]. Observationale studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Newcastle-Ottawa Quality Assessment. [Wells 2013] De risk of bias beoordelen zijn op te vragen bij de NVDV. De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE. Niet-vergelijkende observationale studies worden niet middels GRADE beoordeeld, deze worden separaat beschreven.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er werden 3 RCT's gevonden die de effectiviteit van onderhoudsbehandeling gedurende ten minste één jaar op vulvaire lichen sclerosus beschrijven. Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 4 en 5 en Summary of Findings Table bijlage 6 voor een samenvatting van resultaten en kwaliteit van bewijs.

Corazza *et al.* beschrijven een vervolgstudie op de studie van Virgili *et al.* uit 2014 die wordt beschreven in het hoofdstuk Lokale therapie. [Corazza 2016] De vervolgstudie werd uitgevoerd bij alle responders uit de studie van Virgili *et al.* Dit waren 48 patiënten die na 12 weken behandeling met clobetasolpropionaat 0,05% zalf of mometasonfuroaat 0,1% zalf doorgingen met hun behandeling maar dan met een frequentie van tweemaal per week gedurende 52 weken. Beschreven uitkomstmaten zijn de global subjective score (GSS; som VAS branderigheid en VAS pijn, max. 20), global objective score (GOS; som score 0-3 voor erytheem, leukoderma, hyperkeratose, purpura/excoriaties, max. 12), aantal patiënten met relapses (een score ≥ 5 voor tenminste één symptoom en/of een score=3 voor een van de vier kenmerken uit de GOS), patiënttevredenheid, duur van remissie en bijwerkingen. Door het open label design heeft deze studie een hoog risico op bias.

Dezelfde groep auteurs beschrijven nog twee studies over onderhoudstherapie bij lichen sclerosus. [Virgili 2013 BJD, Virgili 2013 EJD] Selectie van patiënten voor deze studies vond gedurende een andere tijdspanne plaats. In de ene studie van Virgili *et al.* werd gekeken naar onderhoudsbehandeling bij responders na 12 weken behandeling met mometasonfuroaat 0,1% zalf. [Virgili 2013 BJD] Patiënten met vulvaire lichen sclerosus werden hierna behandeld met mometasonfuroaat 0,1% zalf tweemaal per week (n=8), dagelijks pure vitamine E olie lokaal (n=9) of dagelijks een indifferent middel (cold cream; n=8). Beschreven uitkomstmaten zijn aantal patiënten met een relapse (zelfde definitie als in de studie van Corazza *et al.*), duur van remissie, patiënttevredenheid en bijwerkingen. De andere studie van Virgili *et al.* is een soortgelijke studie met 80 patiënten met vulvaire lichen sclerosus. [Virgili 2013 EJD] Wederom werd eerst gedurende 12 weken met eenmaal daags mometasonfuroaat 0,1% zalf behandeld. Vervolgens werd er gedurende 52 weken behandeld met eenmaal daags lokaal vitamine E (n=36) of een indifferent middel (cold cream; n=44). Uitkomstmaten in deze studie zijn aantal patiënten met een relapse (elke verslechtering in klinische kenmerken en/of symptomen waarvoor behandeling met corticosteroiden nodig is) en duur van remissie. De studie heeft een hoog aantal patiënten die 'lost-to-follow-up' waren.

Beide studies hebben een hoog risico op bias doordat patiënten en behandelaars niet geblindeerd waren (open label design). Patiënten met een relapse gingen in beide studies door met actieve behandeling met corticosteroïden. In beide studies was er sprake van niet gerapporteerde uitkomstmaten, zie ook de tabellen met karakteristieken en resultaten van de geïnccludeerde studies in bijlage 4.

Clobetasol propionaat 0,05% éénmaal daags, 2 dagen per week versus mometason furoaat 0,1% éénmaal daags, 2 dagen per week

De resultaten voor mometasonfuroaat 0,1% uit de studies van Virgili *et al.* (2013, BJD) en Corazza *et al.* werden samengevoegd. In totaal zaten er 22 patiënten in de clobetasolgroep en 30 in de mometasongroep.

Proportie patiënten met relapse

Het aantal patiënten met een relapse gedurende 52 weken follow-up was 2 van de 22 (9%) in de clobetasolgroep versus 1 van de 30 (3%) in de mometasongroep (RR 2,00; 95% BI 0,20 tot 20,49). [Corazza 2016, Virgili 2013 BJD] Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid ('imprecision') vanwege het kleine aantal patiënten en het zeer brede betrouwbaarheidsinterval dat zowel een effect in de richting van de interventie- als de controlegroep aangeeft. Verder werd er afgewaardeerd voor risico op bias omdat patiënten en behandelaars niet geblindeerd waren (open label studiedesign).

Duur van remissie

De gemiddelde duur van remissie was 30 weken (mediaan 32 weken, range 20-38) voor alle patiënten samen (n=48). Er was geen verschil tussen beide groepen aldus de auteurs. [Corazza 2016] Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias vanwege het open label design en twee keer voor onnauwkeurigheid vanwege het lage aantal patiënten.

Proportie patiënten met plaveiselcelcarcinoom

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Verandering in kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten

In de mometasongroep (n=10) was de gemiddelde GSS met gemiddeld 0,77 (SD 2,71) hoger dan bij baseline. Voor de clobetasolgroep (n=10) was dit 0,22 (SD 2,79) (MD -0,55; 95% BI -2,98 tot 1,86). [Corazza 2016] De uitkomstmaat werd maar voor 10 patiënten in beide groepen gerapporteerd zonder opgave van reden. Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias vanwege het open label design en voor onnauwkeurigheid vanwege het zeer lage aantal patiënten.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd in beide groepen gedurende de studie. [Corazza 2016, Virgili 2013 BJD] Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias vanwege het open label design en voor onnauwkeurigheid vanwege het lage aantal patiënten.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars

De gemiddelde GOS daling ten opzichte van baseline was 0,50 (SD 0,94) in de mometasongroep (n=1), versus 0,27 (SD 1,09) in de clobetasolgroep (n=13) (MD 0,23; 95% BI -0,58 tot 1,04). [Corazza 2016] Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd

voor risico op bias vanwege het open label design en twee keer voor onnauwkeurigheid vanwege het zeer lage aantal patiënten.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

De studie beschreef de tevredenheid niet voor alle patiënten, maar alleen voor patiënten met een relapse. Patiënten in de interventiegroep met een relapse waren gemiddeld meer tevreden over de behandeling dan patiënten met een relapse in de controlegroep (RR 2,00; 95% BI 0,20 tot 20,49). [Corazza 2016, Virgili 2013 BJD] Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege het kleine aantal patiënten en het brede betrouwbaarheidsinterval. Verder werd er afgewaardeerd voor risico op bias omdat patiënten en behandelaars niet geblindeerd waren (open label design).

Vitamine E versus indifferent middel (cold cream)

De resultaten van de studies van Virgili *et al.* uit 2013 betreffende vitamine E en cold cream werden samengevoegd. In totaal zaten er in de vitamine E groep 45 patiënten en in de cold cream groep 52 patiënten.

Proportie patiënten met relapse

Het aantal patiënten met een relapse gedurende 52 follow-up was 15 van de 45 (33,3%) in de vitamine E groep versus 15 van de 52 (28,8%) in de cold cream groep (RR 1,05; 95% BI 0,61 tot 1,82). [Virgili 2013 BJD, Virgili 2013 EJD] De patiënten met een relapse gingen door met behandeling met eenmaal daags een corticosteroïd. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias vanwege het open label design en voor onnauwkeurigheid (de onderkant van het betrouwbaarheidsinterval omvat de lijn van geen verschil (1) en de bovenkant omvat potentieel het voordeel van de continue dosis (>1,25)).

Duur van remissie

De mediane duur van remissie in de vitamine E groep (n=36) was 20 weken tegenover 18,7 weken in de cold cream groep (n=44). [Virgili 2013 EJD] In de andere studie van Virgili *et al.* was de mediane duur van remissie 216 weken voor alle patiënten samen. In beide studies werden geen spreidingsmaten weergegeven. Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias vanwege het open label design en twee keer voor onnauwkeurigheid vanwege het lage aantal patiënten en het ontbreken van spreidingsmaten.

Proportie patiënten met plaveiselcelcarcinoom

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

Verandering in kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd gedurende het gebruik van vitamine E en cold cream bij de 17 patiënten in de studie van Virgili *et al.* (BJD). Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias vanwege het open label design en twee keer voor onnauwkeurigheid vanwege het lage aantal patiënten.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

Conclusies - GRADE

Clobetasolpropionaat 0,05% versus mometasonfuroaat 0,1%

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met relapse</p> <p>We zijn erg onzeker over het effect van clobetasolpropionaat 0,05% zalf versus mometasonfuroaat 0,1% zalf tweemaal per week gedurende 52 weken op de proportie patiënten met relapse.</p> <p><i>Corazza 2016, Virgili 2013 BJD</i></p>
Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: duur van remissie</p> <p>Clobetasolpropionaat 0,05% zalf zou weinig tot geen verschil in duur van remissie kunnen geven vergeleken met mometasonfuroaat 0,1% zalf, maar we zijn erg onzeker.</p> <p><i>Corazza 2016</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met plaveiselcelcarcinoom</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
-	<p>Uitkomstmaat: verandering in kwaliteit van leven</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten</p> <p>Clobetasolpropionaat 0,05% zalf zou weinig tot geen verschil in verandering in ernst van LS volgens patiënten kunnen geven vergeleken met mometasonfuroaat 0,1% zalf maar we zijn erg onzeker. De GSS veranderde niet significant ten opzichte van baseline.</p> <p><i>Corazza 2016</i></p>
Laag	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>Clobetasolpropionaat 0,05% zalf en mometasonfuroaat 0,1% zalf tweemaal per week gedurende 52 weken zouden geen bijwerkingen veroorzaken.</p> <p><i>Corazza 2016, Virgili 2013 BJD</i></p>
Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars</p> <p>Clobetasolpropionaat 0,05% zalf zou weinig tot geen verschil in verandering in ernst van LS volgens behandelaars kunnen geven vergeleken met mometasonfuroaat 0,1% zalf maar we zijn erg onzeker. De GOS veranderde niet significant ten opzichte van baseline.</p>

	<i>Corazza 2016</i>
Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: behandelingstevredenheid volgens patiënten</p> <p>We zijn erg onzeker over het effect van clobetasolpropionaat 0,05% zalf versus mometasonfuroaat 0,1% zalf op behandelingstevredenheid volgens patiënten.</p> <p><i>Corazza 2016, Virgili 2013 BJD</i></p>

Vitamine E versus cold cream

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met relapse</p> <p>Vitamine E olie zou weinig tot geen verschil kunnen hebben op de proportie patiënten met relapse vergeleken met cold cream maar we zijn erg onzeker.</p> <p><i>Virgili 2013 BJD, Virgili 2013 EJD</i></p>
------------------	---

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: duur van remissie</p> <p>Vitamine E olie zou weinig tot geen verschil in duur van remissie geven vergeleken met cold cream.</p> <p><i>Virgili 2013 EJD</i></p>
------------------	---

-	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met plaveiselcarcinoom</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
---	--

-	<p>Uitkomstmaat: verandering in kwaliteit van leven</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
---	--

-	<p>Uitkomstmaat: verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
---	---

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>We zijn erg onzeker over de proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende behandeling met vitamine E versus cold cream. Er werden gedurende de studie geen bijwerkingen gerapporteerd.</p> <p><i>Virgili 2013 BJD</i></p>
------------------	---

-	<p>Uitkomstmaat: verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
---	--

-	<p>Uitkomstmaat: behandelingstevredenheid volgens patiënten</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
---	--

Observationele studies

Observationele studies werden geïnccludeerd om langere termijn gegevens te verkrijgen. Lange termijn gegevens zijn met name van belang voor het beoordelen van de kans op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom (PCC) als complicatie van LS. Vanwege hun studieopzet hebben de observationele studies een hoog risico op verschillende soorten bias. Kwaliteit van bewijs zou hierdoor op laag tot zeer laag uitkomen. De resultaten van deze studies worden derhalve kwalitatief beschreven en er worden geen conclusies getrokken. Bevindingen uit de observationele studies worden hieronder kort toegelicht. Voor gedetailleerde karakteristieken en resultaten zie bijlage 4 en voor risico op bias beoordelingen bijlage 5.

In de cohortstudie van Cooper *et al.* worden 253 vrouwen met vulvaire lichen sclerosus beschreven. [Cooper 2004] Tevens werden er 74 meisjes geïnccludeerd, zie daarvoor het hoofdstuk 'Lichen sclerosus bij kinderen'. In totaal waren er 194 (60%) vrouwen postmenopauzaal. De gemiddelde follow-up duur was 65 maanden (range niet bekend). Na een initiële behandelperiode gingen patiënten zelf verder met een intermitterende onderhoudsbehandeling. Uiteindelijk werden de volgende middelen als eerste keuze gebruikt: clobetasolpropionaat zalf (n=208; 89%), clobetasonbutyraat (n=10; 4%), betamethason (n=7; 3%), beclomethason dipropionaat (n=7; 3%), geen lokaal corticosteroïd (n=1). Het is niet duidelijk hoelang patiënten een bepaald type corticosteroïd gebruikten. De uitkomstmaten werden voor alle middelen samen weergegeven. Er was sprake van incomplete uitkomsten, de respons van symptomen en klinische verschijnselen wordt beschreven voor 219 en 217 patiënten respectievelijk. In totaal waren 142 patiënten (65%) symptomvrij gedurende behandeling, 67 patiënten (31%) hadden gedeeltelijke verbetering en 10 patiënten (5%) hadden geen verbetering of verslechtering van symptomen. Gedurende follow-up hadden 50 patiënten (23%) totale verbetering van klinische verschijnselen, 149 patiënten (69%) hadden gedeeltelijke verbetering (complete resolutie purpura, hyperkeratose, fissuren en erosies maar persisterende kleur- of textuurveranderingen). 14 vrouwen (6%) hadden weinig verbetering, 4 vrouwen hadden geen verbetering van klinische verschijnselen en 13 vrouwen ondergingen introïtusplastiek (Fenton procedure). Zeven patiënten ontwikkelden een plaveiselcelcarcinoom en vier patiënten vulvaire intraepitheliale neoplasie (VIN). De vertraging in diagnostisering was groter bij patiënten met een PCC dan bij patiënten zonder PCC (respectievelijk 15,3 versus 4,4 jaar), echter kan een verschil niet statistisch worden aangetoond vanwege een kleine power.

Lee *et al.* voerden een prospectieve cohortstudie uit bij 507 volwassen vrouwen met vulvaire lichen sclerosus die een minimale follow-up duur van 2 jaar hadden. [Lee 2015] De gemiddelde follow-up duur was 4,7 jaar (range 2,0-6,8). Van alle patiënten waren er 158 (31,2%) premenopauzaal en hadden 151 patiënten (29,8%) ernstige lichen sclerosus. Patiënten werden initieel dagelijks met een lokaal potent corticosteroïd behandeld totdat de kleur en textuur van de huid zoveel mogelijk normaal waren (geïndividualiseerde behandeling). Vervolgens werd afgebouwd naar een minder sterk werkend corticosteroïd. Bij bijwerkingen (corticosteroïd dermatitis of atrofie) werd verder afgebouwd naar een minder sterk werkend corticosteroïd. Als er hyperkeratose optrad werd er overgegaan op een sterker werkend corticosteroïd. Patiënten smeerden tenminste drie keer per week. Bij zeer ernstige LS werd dagelijks een sterk tot zeer sterk werkend corticosteroïd gebruikt. Uiteindelijk werden de volgende middelen gebruikt: betamethasondipropionaat 0,05 % in geoptimaliseerde vehikel zalf (n=325; 64,1%), methylprednisolonaceponaat 0,1% zalf (n=156; 30,8%), clobetasolpropionaat 0,05% zalf (n=17; 3,4%) en hydrocortison 1% zalf (n=9; 1,8%). Door het geïndividualiseerde schema is niet bekend hoeveel patiënten hoelang welk corticosteroïd gebruikten. De uitkomstmaten werden voor alle patiënten samen weergegeven. De therapietrouwe patiënten (n=357; 70,4%) werden vergeleken met de patiënten die niet therapietrouw waren. Van de 150 niet-therapietrouwe patiënten

ontwikkelden er 7 een plaveiselcelcarcinoom. Onderdrukking van pijn en jeuk werd bereikt bij 333 therapietrouwe patiënten (93,3%) en bij 87 (58%) niet therapietrouwe patiënten. Adhesies en verlittekening na follow-up werden gezien bij 72 patiënten (14,2%: n=12 uit de therapietrouwe groep en n=60 uit de niet-therapietrouwe groep) in vergelijking tot 262 patiënten (51,7%) bij baseline. Bijwerkingen van de onderhoudsbehandeling waren atrofie (n=7) en corticosteroïd dermatitis (n=14) zonder significante verschillen tussen de therapietrouwe en niet-therapietrouwe groepen.

In de Franse studie van Renaud-Vilmer *et al.* worden 83 vrouwen met een leeftijd >20 jaar met vulvaire lichen sclerosus prospectief beschreven. [Renaud-Vilmer 2004] De mediane follow-up duur is 4,7 jaar en vier patiënten waren lost to follow-up. Patiënten werden behandeld met clobetasolpropionaat 0,05% zalf eenmaal daags gedurende 3 maanden en daarna driemaal per week. Bij complete remissie werd de behandeling gestaakt. Complete remissie werd gedefinieerd als afwezigheid van klinische symptomen (jeuk, regressie witte en sclerotische laesies) en afwezigheid van histologische kenmerken van LS. Indien er na 12 tot 18 maanden geen complete remissie werd bereikt werd de dosis afgebouwd tot tweemaal per week. In totaal bereikten 45 patiënten (54%) complete remissie. De incidentie rate van het aantal relapsen (klinische en histologische verschijnselen) was 50% op 16 maanden (95% BI 30 tot 60%) en 84% na 4 jaar (95% BI 57 tot 94%). Er wordt niet beschreven hoe lang patiënten gestaakt waren met behandeling voordat relapse optrad. Twee patiënten kregen last van bijwerkingen (corticosteroïd dermatitis) waarna behandeling gedurende één maand werd onderbroken. In totaal ontwikkelden 8 patiënten een PCC (9,6%), echter hiervan waren er 6 al aanwezig op baseline. Deze patiënten hadden niet eerder behandeling voor LS ondergaan.

Simonart *et al.* voerden een prospectieve studie uit in 34 postmenopauzale vrouwen met vulvaire LS. [Simonart 2008] Patiënten werden gedurende één maand behandeld met eenmaal daags lokaal betamethasonvaleraat 0,1% crème. Hierna werd overgegaan op behandeling met eenmaal daags cold cream. De mediane follow-up duur was 58 maanden (range 12-139 maanden). Na één maand behandeling met betamethasonvaleraat waren 24 (66,7%) patiënten symptoomvrij en 10 (27,8%) patiënten gedeeltelijk symptoomvrij. Wat betreft klinische verschijnselen hadden 6 patiënten (18%) een totale respons, 22 patiënten (64%) hadden een gedeeltelijke respons (complete verbetering purpura, hyperkeratose, fissuren en erosies maar persisterende bleekheid of textuur veranderingen) en 6 patiënten (18%) hadden geen verandering in verschijnselen. Er waren in totaal 9 drop outs (26,5%). Van de 24 patiënten die symptoomvrij waren bleven er 18 na behandeling met cold cream symptoomvrij en 6 patiënten rapporteerden geen verslechtering van hun symptomen. De follow-up duur van deze patiënten is echter verschillend. In totaal moesten er tien vrouwen opnieuw behandeld worden met corticosteroïden. Van de 18 patiënten die de vraag hadden beantwoord waren er 12 therapietrouw en 6 gedeeltelijk therapietrouw. Er traden geen bijwerkingen op en er werden geen plaveiselcelcarcinomen gerapporteerd. Het betreft echter een kleine groep patiënten met een grote range in follow-up duur.

Proportie patiënten met plaveiselcelcarcinoom

Het risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom werd niet beschreven in de RCT's die in dit hoofdstuk werden geïnccludeerd, maar wel in de observationele studies. De resultaten van de observationele studies konden echter niet samen worden genomen in een meta-analyse vanwege verschillen in duur van follow-up en gebruikte middelen. In tabel 1 volgt een overzicht van de hierboven beschreven observationele studies met daarin het aantal plaveiselcelcarcinomen dat werd gerapporteerd. In de grote observationele studie van Lee *et al.* traden alleen plaveiselcelcarcinomen op bij patiënten die niet therapietrouw waren. In de andere studies werd geen vergelijking gemaakt tussen therapietrouwe en niet-therapietrouwe patiënten. In de studie van Renaud-Vilmer *et al.* waren 6 van de 8 plaveiselcelcarcinomen al aanwezig op baseline. In de studie van Simonart *et al.* waarin onderhoudsbehandeling met een indifferant middel plaatsvond traden geen plaveiselcelcarcinomen op, echter betreft dit een kleine studie met een grote variatie aan follow-up duur.

Tabel 1. Aantal plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met vulvaire LS gerapporteerd in observationele studies

Study reference	Study design	Total number of participants	Follow-up	Intervention	Number of patients with SCC	Comments
Lee 2015	Prospective longitudinal cohort study	507	Mean 4.7 years (range 2-6.8 years)	Betamethasone dipropionate: 325 (64.1%) methylprednisolone aceponate: 156 (30.8%) Clobetasol: 17 (3.4%) hydrocortisone: 9 (1.8%)	7 (4.7%)	Different types of topical steroids in individual schedule used. All SCC occurred in non-compliant patients.
Cooper 2004	Descriptive cohort study	253	Mean 69 months	Clobetasol: 208 (89%) Clobetasone butyrate: 10 (4%) Betamethasone: 7 (3%) Beclomethasone dipropionate: 7 (3%) No topical steroid: 1	VIN: 4 (0.8%) SCC: 7 (2.8%)	Intermittent maintenance self-treatment. 1 SCC on grade 3 VIN.
Renaud-Vilmer 2004	Prospective	83	Median 4.7 years	0.05% clobetasol propionate zalf once daily for 3 months and then 3 times per week until complete remission. In the absence of remission after 12 to 18 months, the frequency of applications was gradually tapered to twice per week.	8 (9.6%)	6 SCC were already present at baseline presentation without any previous treatment
Simonart 2008	Prospective open trial	34	Median 58 months (range 12-139 months)	1 month topical betamethasone valerate once daily, followed by maintenance therapy with moisturizer (cold cream) once daily	0	Large range in follow-up duration

Overige overwegingen

De algehele kwaliteit van het beschikbare bewijs is zeer laag voor zowel onderhoudsbehandeling met sterk tot zeer sterk werkende corticosteroiden als indifferente middelen of vitamine E. [Corazza 2016, Virgili 2013 BJD, Virgili 2013 EJD] Dit komt voornamelijk doordat de beschikbare studies lage aantallen patiënten bevatten en vanwege de open studie opzet waarbij patiënten en onderzoekers niet geblindeerd worden. Verder zijn niet alle uitkomstmaten in de studies gerapporteerd. Opvallend is verder dat de beschikbare RCT's allen door dezelfde groep auteurs zijn uitgevoerd, echter is de werving van patiënten wel gedurende een verschillende tijdsspanne uitgevoerd.

Het risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom en het beschermende effect van onderhoudsbehandeling is aan de hand van de beschikbare literatuur niet geheel duidelijk. Op basis van de cohortstudies met grote aantallen patiënten zijn er aanwijzingen dat onderhoudsbehandeling met corticosteroiden in een intermitterend schema symptomen kunnen onderdrukken en mogelijk een beschermend effect hebben op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom. Een causale relatie is echter niet vast te stellen op basis van de beschikbare literatuur.

Het nadeel van het continueren van lokale corticosteroiden zou het optreden van de bijwerkingen van steroiden (atrofie) kunnen zijn. De kans op het ontstaan van bijwerkingen neemt toe met de sterkte van het corticosteroid. Tevens is het risico groter op plaatsen waar

het stratum corneum dunner is, zoals op de genitaliën. Wanneer in de onderhoudsfase intermitterend wordt behandeld, is er minder kans op bijwerkingen, ook na lange tijd. [NVDV Leidraad Dermatocorticosteroïden 2019] De ervaring van de werkgroep is dat met het stapsgewijs afbouwen van lokale steroïden en vervolgens een laagfrequente onderhoudsdosering (in combinatie met consequent gebruik van vettende zalf, meerdere malen per dag en na duidelijke smeerinstructie zodat het corticosteroïd niet buiten het aangedane gebied wordt gesmeerd) de kans op het optreden van corticosteroïdatrofie uitermate gering is.

Volgens de werkgroep dient een onderhoudsbehandeling van 1-4 keer per week met sterk tot zeer sterk werkende lokale corticosteroïden geadviseerd te worden aan patiënten met anogenitale lichen sclerosus, waarbij de frequentie afhankelijk is van de activiteit van de ziekte. Gezien het chronische karakter van LS dient behandeling in principe niet gestopt te worden. Er kan bij een schema van twee dagen per week op twee achtereenvolgende dagen worden gesmeerd of op twee losse dagen van de week, waarbij de eerste optie de voorkeur heeft. Indien een schema van 3 of 4 dagen per week noodzakelijk is om klachten en klinische verschijnselen te onderdrukken, wordt bij voorkeur op aaneengesloten dagen behandeld. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor minder sterk werkende corticosteroïden in de behandeling van lichen sclerosus. Tevens heeft intermitterende behandeling met een sterk werkend middel de voorkeur boven continue behandeling met een minder sterk werkend middel in verband met het risico op bijwerkingen. [NVDV Leidraad Dermatocorticosteroïden 2019]

De beschikbare literatuur laat een mogelijk beschermend effect zien op de ontwikkeling van een lichen sclerosus geassocieerd plaveiselcelcarcinoom. Het voorgestelde schema is gebaseerd op expert opinie.

De kwaliteit van bewijs met betrekking tot effectiviteit van indifferente middelen bij de onderhoudsbehandeling van LS is laag. Het is echter de ervaring van de werkgroep dat ook tijdens de onderhoudsbehandeling gebruik van indifferente middelen essentieel is. Bij de keuze van de voor te schrijven indifferente middelen is de voorkeur van de patiënt van belang. Instrueer de patiënt om tenminste één uur te wachten met het aanbrengen van een indifferent middel na applicatie van het corticosteroïd. Adviseer de patiënt om meerdere malen per dag een indifferent middel aan te brengen, bijvoorbeeld na elk toiletbezoek.

Aanbevelingen

Wij bevelen gebruik van indifferente middelen meerdere malen per dag aan voor patiënten met anogenitale LS als essentieel onderdeel van de onderhoudsbehandeling, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben boven crèmes. Van belang is te benadrukken dat er ruim en vaak gesmeerd mag worden.

Wij bevelen onderhoudsbehandeling van 1-4 keer per week met sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkende corticosteroïd zalf aan bij patiënten met anogenitale LS.

Wij bevelen jaarlijkse controle van patiënten met anogenitale LS aan. Afhankelijk van de ernst van de ziekte kan het interval tussen controles verkort worden.

Literatuur

- Cooper SM, Gao X-H, Powell JJ, Wojnarowska F. Does Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus Influence Its Prognosis? Arch Dermatol. 2004;140:702-706.
- Corazza M, Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Clobetasol propionate vs. mometasone furoate in 1-year proactive maintenance therapy of vulvar lichen sclerosus: results from a comparative trial. JEADV 2016, 30, 956–961.
- Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10 (Suppl 1).

- Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus. A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1061-1067.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. Leidraad Dermatocorticosteroïden. Utrecht: NVDV, 2019. Online beschikbaar op www.nvdv.nl. Laatste geraadpleegd op 30-10-2019.
- Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol.* 2004 Jun;140(6):709-12.
- Simonart T, Lahaye M, Simonart JM. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause.* 2008 Jan-Feb;15(1):74-7.
- Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study. *British Journal of Dermatology* 2013;168:1316–1324.
- *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* 2013;23(2):189-94.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013. Laatste geraadpleegd 20-08-2019 via http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Fotodynamische therapie (2020)

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van fotodynamische therapie (PDT) bij patiënten met anogenitale LS?

Inleiding

In dit hoofdstuk wordt behandeling van anogenitale LS met PDT beschreven. Deze behandeling wordt momenteel nog niet toegepast in Nederland.

PDT is gebaseerd op de toediening van een lichtgevoelige stof (5-aminolevulinezuur: ALA) op de huid in combinatie met blootstelling aan licht van een specifieke golflengte. Hierdoor komen lokaal zuurstofradicalen vrij die schadelijk zijn voor het weefsel.

Na het aanbrengen wordt ALA (via de heem cyclus) in de doelcellen omgezet in protoporphyrine IX, wat zich vooral ophoopt in (pre)maligne cellen (er is een onderbroken stratum corneum). De belichting leidt tot een cellulaire en vasculaire respons, wat resulteert in respectievelijk apoptose, necrose en vaatlekkage. Tevens vindt er activatie van het immuunsysteem plaats en heeft PDT effect op een aantal extra cellulaire matrix eiwitten die betrokken zijn bij de afbraak van collageen. Laatstgenoemde gunstige werking van ALA-PDT op de sclerotische LS huid is mogelijk te verklaren door de door PDT geïnduceerde verhoogde aanwezigheid van de collageen afbrekende enzymen MMP1 en MMP3. [Pazos 2007] De triade van lichtgevoelige stof, zuurstof en licht zijn cruciaal voor een goede PDT behandeling, alleen daar ontstaan de zuurstofradicalen en dus schade.

Methoden (zoeken en selecteren)

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

P: Patiënten met anogenitale lichen sclerosus

I: PDT

C: Geen behandeling, placebo behandeling, (alle) andere behandelingen voor lichen sclerosus.

O: zie hieronder.

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair:

- Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal)
- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten aan het eind van de studie (cruciaal)
- Aantal patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)

Secundair:

- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk)
- Behandelingstevredenheid volgens patiënten (belangrijk)
- Duur van remissie (belangrijk)

Voor lichen sclerosus bestaan nog geen gevalideerde, gestandaardiseerde meetinstrumenten voor effectiviteit.

Zoekstrategie

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Zie voor de zoekstrategie bijlage 2. Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Studies werden geïnccludeerd wanneer volwassen deelnemers gediagnosticeerd waren met anogenitale lichen sclerosus, wanneer het middel in Nederland beschikbaar is en wanneer de gedefinieerde uitkomstmaten werden beschreven. De uitkomst werd idealiter gemeten na 3, 6 en 12 maanden, maar studies met een andere follow-upduur zijn ook geïnccludeerd als indirecte vorm van bewijs. Primair werden er RCT's geïnccludeerd. Observatieve studies werden alleen geïnccludeerd indien er gebruikte middelen werden beschreven die in de Nederlandse praktijk worden gebruikt waarvan geen RCT's beschikbaar waren.

Er werden in totaal 13 studies geïnccludeerd op basis van titel/abstract. Uiteindelijk zijn er na full tekst screening 7 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 3.

Alle gerandomiseerde studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool [Higgins 2016]. De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE. Niet-vergelijkende observationele studies worden niet middels GRADE beoordeeld, deze worden separaat beschreven. Observatieve studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Newcastle-Ottawa Quality Assessment [Wells 2013]. De risk of bias beoordelingen zijn op te vragen bij de NVDV.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er werd één RCT geïnccludeerd die het effect van 5-Aminolevulinic Acid fotodynamische therapie (5-ALA PDT) vergelijkt met clobetasolpropionaat 0,05% zalf bij vulvaire lichen sclerosus. [Shi 2016] Deze studie wordt hieronder beschreven en beoordeeld middels de GRADE methode. Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 4 en 5 en Summary of Findings Table bijlage 6 voor een samenvatting van resultaten en kwaliteit van bewijs.

Er werden geen studies gevonden over het effect van PDT bij mannen met anogenitale LS. Onder het kopje 'observatieve studies' worden kort resultaten beschreven van enkele observationele studies waarin andere methoden van PDT worden gebruikt.

5-ALA PDT versus clobetasolpropionaat 0,05% zalf

Shi *et al.* beschrijven een gerandomiseerde studie waarbij 20 vrouwen met vulvaire LS behandeling met 5-ALA PDT ondergingen en 20 vrouwen met clobetasolpropionaat 0,05% zalf. 5-ALA 10% crème werd met 1 cm marge op de laesies aangebracht. Na 3 uur intrekken werden de laesies belicht met 100 J/cm² 633 nm rood licht (100 mW/cm²). Deze procedure werd in totaal vier keer tweewekelijks herhaald. Clobetasol werd gedurende 8 weken dagelijks voor de nacht aangebracht. Follow-up vond plaats tot 6 maanden na behandeling. Beschreven uitkomstmaten zijn een totale subjectieve (jeuk, pijn, branderigheid) symptoomscore, bijwerkingen en klinische score (0-3) voor hyperkeratose, atrofie, sclerose en depigmentatie en aantal patiënten met een relapse. Patiënten waren niet geblindeerd. Verder betreft het een goed opgezette studie met een klein aantal patiënten.

Verandering in kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten

Verandering in ernst van LS volgens patiënten werd gemeten middels een totale subjectieve symptoomscore. Na 6 maanden hadden 13 patiënten in de PDT groep een score van 0 (geen symptomen). In de clobetasolgroep waren er geen patiënten met een score van 0. Er werd geen afname ten opzichte van baseline weergegeven, alleen absolute waarden van

aantallen patiënten per score. Hierdoor is niet bekend hoeveel punten de score per patiënt daalde ten opzichte van baseline en kan hier geen gemiddelde over worden berekend. Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en tweemaal voor imprecisie vanwege het kleine aantal patiënten en de manier van beschrijven van de uitkomstmaat (surrogaat uitkomst).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er traden geen bijwerkingen op in de clobetasolgroep. In de PDT groep hadden 5 patiënten roodheid en zwelling na de behandeling wat vervaagde binnen 3 dagen. Eén patiënt kreeg een erosie na PDT wat succesvol behandeld werd met lokaal muciprocine. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (patiënten waren niet geblindeerd) en voor imprecisie vanwege het kleine aantal patiënten.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars

In de PDT groep hadden na 6 maanden 18 patiënten een score van 0 (afwezigheid klinisch kenmerk) voor hyperkeratose, 16 patiënten voor atrofie, 16 patiënten voor sclerose en 13 patiënten voor depigmentatie. In de clobetasolgroep waren er geen patiënten met een score van 0 voor een van de klinische kenmerken. In beide groepen nam de ernst van de symptomen af na 6 maanden. Hierdoor is wederom niet bekend hoeveel punten de score per patiënt daalde ten opzichte van baseline en kan hier geen gemiddelde over worden berekend. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd tweemaal afgewaardeerd voor imprecisie vanwege het kleine aantal patiënten en de manier van beschrijven van de uitkomstmaat (surrogaat uitkomst).

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Duur van remissie

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Conclusies - GRADE

5-ALA PDT versus clobetasolpropionaat 0,05% zalf

-	<p>Uitkomstmaat: verandering in kwaliteit van leven</p> <p>We zijn onzeker over het effect van het gebruik van 5-ALA PDT versus clobetasolpropionaat 0,05% zalf op kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.</p>
---	---

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten</p> <p>We zijn onzeker over het effect van 5-ALA PDT versus clobetasolpropionaat 0,05% zalf op de verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten.</p> <p><i>Shi 2016</i></p>
------------------	--

Laag	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>5-ALA PDT zou meer patiënten die een bijwerking rapporteerden gedurende de studie kunnen geven vergeleken met clobetasolpropionaat 0,05% zalf.</p> <p><i>Shi 2016</i></p>
-------------	---

Laag	<p>Uitkomstmaat: verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars</p> <p>5-ALA PDT zou meer patiënten met afwezigheid van klinische kenmerken kunnen geven vergeleken met clobetasolpropionaat 0,05% zalf.</p> <p><i>Shi 2016</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: behandelingstevredenheid volgens patiënten</p> <p>We zijn onzeker over het effect van het gebruik van 5-ALA PDT versus clobetasolpropionaat 0,05% zalf op behandelingstevredenheid. Er zijn geen data bekend.</p>
-	<p>Uitkomstmaat: duur van remissie</p> <p>We zijn onzeker over het effect van het gebruik van 5-ALA PDT versus clobetasolpropionaat 0,05% zalf op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.</p>

Observationele studies

Observationele studies werden geïncorporeerd om te inventariseren welke andere methoden van PDT worden beschreven. Vanwege hun studieopzet hebben de observationele studies een hoog risico op verschillende soorten bias. Kwaliteit van bewijs zou hierdoor op laag tot zeer laag uit komen. De resultaten van deze studies worden derhalve kwalitatief beschreven en er worden geen conclusies getrokken. Bevindingen uit de observationele studies worden hieronder kort toegelicht in tabel 1. Alle studies beschrijven verschillende methoden van PDT bij vulvaire LS. Voor gedetailleerde karakteristieken en resultaten zie bijlage 4 en voor risico op bias beoordelingen bijlage 5.

Tabel 1. Overzicht geïncorporeerde observationeel studies

Reference	Study design	Type PDT	N	Follow-up (months)	Response previous treatment	Clinical improvement	Adverse events
Hillemanns 1999	Prospective cohort	20% 5-ALA and 635 nm by an argon ion-pumped dye laser irradiation 80 J/cm ² at 40–70 W/cm ² . 2 cycles; n=2 3 cycles; n=1 1 cycle: n=9	12	6	N/A	N=7/12 symptomatic relieve of pruritus. The duration of symptom reduction was 3–9 months (mean 6.1).	N=5 mild burning for 4-8 hours after treatment. N=3 treated with iv opioids during treatment N=1 underwent separation of adhesions under general anesthesia

Mazdziarz 2017	Prospective cohort	5% 5-ALA with 2% DMSO (dimethyl sulfoxide). 590–760 nm by a halogenic lamp PhotoDyn 501 with 204 mW/cm ² Doses of 120 J/cm ² during 10-min radiation treatment, once-a-week for 10 weeks.	102	3	No response to previous therapy with clobetasol propionate (0.05% ointment)	Complete or partial remission: N=89 (87.25%)	N=39 paresthesia during therapy N=12 swelling that subsided
Olejek 2017	Prospective cohort	ALA PDT Group 1: 630 nm DIOMED light source, irradiation 100 J/cm ² at an irradiance of 40–80 mW/cm ² Group 2: 580–1400 nm PhotoDyn®-combination with either visible light (VIS) + water-filtered infrared A (wIRA)®light PhotoDyn® 75 10-procedures cycle in two-weeks intervals	100 Group 1: N=60 Group 2: N=40	20 weeks	Treatment without improvement	Before PDT treatment, 60% of all patients had severe symptoms. After 10 cycles of PDT, 51% of patients was symptom-free (N=51), 41% (N=41) had decreased symptoms and 8% (N=8) had persistent or worsened symptoms	No visible side effects
Osiecka 2017	Prospective cohort	20% 5-ALA 540±15 nm green light from halogen lamp (Penta Lamps, Tecla	11	6	No satisfactory to topical corticosteroids, estrogens, and	Number of patients with symptoms after 6 months vs baseline: Erosions N=2/5	Itching, weak/mode rate pain, slight swelling and erythema

		s) achieved with a bandpass filter 3 sessions at two-week intervals.			calcineurin inhibitors.	Burning N=2/5 Pain 2N=/3	after treatment
Sotiriou 2008	Case series	20% 5-ALA With 570–670 nm red light noncoherent light source of 40 J/cm ² at 80 mW/cm ² . Treatment cycle consisted of two sessions of PDT with a 2-weeks interval.	10	4	Temperate only improvement with steroids, resistant to pimecrolimus	Total objective score (hyperkeratosis, atrophy, sclerosis and depigmentation; 0-3): baseline: mean 8.05 8 weeks: mean 7.1 Subjective score (pruritus, burning, pain; 0-3): Baseline: mean 2.6 At 16 weeks: mean 1.35	All patients developed erythema for 1 week after therapy and had burning and stinging sensation during irradiation.

Overige overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs voor 5-ALA PDT bij vrouwen met anogenitale lichen sclerosus is zeer laag. De geïncludeerde studie beschrijft een klein aantal patiënten en de manier van rapporteren van uitkomstmaten geeft kans op onnauwkeurigheid bij interpretatie van de gegevens. PDT zou een verbetering van klinische verschijnselen van vulvaire LS kunnen geven maar kan ook gepaard gaan met meer bijwerkingen in vergelijking met lokaal clobetasolpropionaat 0,05%.

In de enige RCT van Shi et al. werd 5-ALA 10% gebruikt, waarna na 3 uur intrekken de laesies werden belicht met 100 J/cm² 633 nm rood licht (100 mW/cm²). Deze procedure werd in totaal vier keer tweewekelijks herhaald.

Alle observationele studies maakten tevens gebruik van 5-ALA PDT. Echter worden er in de verschillende observationele studies verschillende doseringen licht met verschillende golflengtes en verschillende behandel frequenties toegepast. Dit maakt het trekken van één conclusie lastig en hierdoor zijn resultaten van verschillende studies niet samen te voegen. Verder bevatten de observationele studies geen controlegroep waardoor een conclusie over effectiviteit moeilijk te trekken is. Door de selectie van patiënten in de observationele studies ontstaat er een risico op selectiebias, publicatie bias en reporting bias.

PDT behandeling kan gepaard gaan met pijn. Met name in het anogenitale gebied kan dit een nadeel zijn. Tevens is PDT behandeling tijdrovend: de 5-ALA crème moet intrekken en de procedure moet herhaald worden.

PDT wordt ten tijde van schrijven van deze richtlijn niet toegepast voor anogenitale of vulvaire LS in Nederland. Het optimale behandelprotocol is nog niet bekend. In 2017 werd een protocol voor een RCT beschreven. [Belotto 2017] Het is niet duidelijk of deze studie

reeds gestart is. Mogelijk bieden resultaten van toekomstige studies meer duidelijkheid over de mogelijkheden van PDT bij LS.

Omdat PDT nog niet wordt toegepast is LS geen vergoedingsindicatie voor deze behandeling. De kosten van 5-ALA-PDT behandeling zijn hoog, mede vanwege herhaling van de behandeling die plaatsvindt tijdens dag-opname.

Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om 5-ALA-PDT in te zetten als primaire behandeling voor VLS. In voornamelijk observationele studies wordt gezien dat met 5-ALA-PDT klachten kunnen verminderen.

Aanbevelingen

We bevelen fotodynamische therapie (PDT) niet aan als behandeling voor patiënten met anogenitale lichen sclerosus. Er zijn onvoldoende gegevens bekend.

Literatuur

- Belotto RA, Chavantes MC, Tardivo JP et al. Therapeutic comparison between treatments for Vulvar Lichen Sclerosus: study protocol of a randomized prospective and controlled trial. *BMC Women's Health* 2017;17:61.
- Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10 (Suppl 1).
- Hillemanns P, Untch M, Pröve F, et al. Photodynamic Therapy of Vulvar Lichen Sclerosus With 5-Aminolevulinic Acid. *Obstetrics & Gynecology* 1999;93:71-74.
- Maździarz A, Osuch B, Kowalska M, et al. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2017;19:135–39.
- Olejek A, Gabriel I, Bilska-Janosik A, et al. ALA—Photodynamic treatment in Lichen sclerosus—clinical and immunological outcome focusing on the assessment of antinuclear antibodies. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2017;18:128–132.
- Osiecka BJ, Jurczyszyn K, Nockowski P, et al. Photodynamic therapy with green light for the treatment of vulvar lichen sclerosus—preliminary results. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2017;17:185–7.
- Pazos M, Nader HB. Effect of photodynamic therapy on the extracellular matrix and associated components. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Aug;40(8):1025-35.
- Shi L, Miao F, Zhang L-L, et al. Comparison of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy and Clobetasol Propionate in Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 684–688.
- Sotiriou E, Panagiotidou D, Ioannidis D. An open trial of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:187–8.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013. Laatste geraadpleegd 20-08-2019 via http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Systemische therapie (2020)

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van systemische therapie bij LS?

Inleiding

In dit hoofdstuk wordt behandeling met systemische therapie voor patiënten met LS besproken. Het gebruik van systemische therapie voor LS is off label. Er werd volgens de vooraf gedefinieerde inclusiecriteria uitsluitend literatuur over het gebruik van acitretine bij patiënten met LS gevonden. De enkele studies die andere middelen bespreken betreffen case reports of case series met minder dan tien geïnccludeerde patiënten, waardoor een uitspraak over effectiviteit niet mogelijk is. Een aantal van deze studies worden kort besproken onder 'Overige overwegingen'.

Acitretine is een retinoïd, een synthetisch afgeleide van vitamine A. Het inhibeert de expressie van pro-inflammatoire cytokinen (interleukine-6, migration inhibitory factor-related proteïne-8 en interferon-gamma). Het werkt anti-inflammatoir en antiproliferatief, resulterend in normale differentiatie van keratinocyten en normalisatie van het epitheel. Acitretine is zeer teratogeen en is daarom absoluut gecontra-indiceerd voor zwangere vrouwen. Indien een vruchtbare vrouw met dit middel wordt behandeld dient de behandelend arts haar voor te lichten over deze risico's middels een zwangerschapspreventie programma en dient de vrouw effectieve anticonceptie te gebruiken. Na behandeling met acitretine mag een vrouw pas na drie jaar zwanger worden. [SmPC] Zie voor instructies over gebruik de SmPC tekst via www.geneesmiddeleninformatiebank.nl

Naast acitretine worden in de praktijk ook sporadisch methotrexaat en isotretinoïne gebruikt bij patiënten met LS.

Isotretinoïne is, net als acitretine, een retinoïd. Het werkt anti-inflammatoir en heeft daarnaast een sterk effect op de talgklieren waarbij het de grootte reduceert en de sebumproductie remt.[SmPC] Ook isotretinoïne is zeer teratogeen en absoluut gecontra-indiceerd bij zwangerschap. Een belangrijk verschil is dat na behandeling met isotretinoïne een vrouw na drie maanden zwanger mag worden in plaats van na drie jaar bij acitretine.

Methotrexaat is een foliumzuurantagonist en remt de omzetting van foliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur. Aangezien de omzetting van foliumzuur een essentiële stap is in de synthese van nucleïnezuren bij de celdeling, remt methotrexaat de vorming van nieuwe cellen. Het exacte werkingsmechanisme bij lichen sclerosus is onbekend. [SmPC]

Methoden (zoeken en selecteren)

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

P: Patiënten met lichen sclerosus

I: systemische therapie

C: Geen behandeling, placebo behandeling, (alle) andere behandelingen voor lichen sclerosus.

O: zie hieronder.

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair:

- Verandering in kwaliteit van leven aan het eind van de studie (cruciaal)

- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten aan het eind van de studie (cruciaal)
- Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)

Secundair:

- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars aan het eind van de studie (belangrijk)
- Behandelingstevredenheid volgens patiënten (belangrijk)
- Duur van remissie (belangrijk)

Voor lichen sclerosus bestaan nog geen gevalideerde, gestandaardiseerde meetinstrumenten voor effectiviteit.

Zoekstrategie

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Zie voor de zoekstrategie bijlage 2. Zie voor een overzicht het hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Studies werden geïncludeerd wanneer volwassen deelnemers gediagnosticeerd waren met lichen sclerosus, wanneer het middel in Nederland beschikbaar is en wanneer de gedefinieerde uitkomstmaten werden beschreven. De uitkomst werd idealiter gemeten na 3 en 6 maanden, maar studies met een andere follow-up duur zijn ook geïncludeerd als indirecte vorm van bewijs. Studies met een follow-up van 12 maanden of langer werden geïncludeerd bij het onderdeel 'Onderhoudstherapie'. Primair werden er RCT's geïncludeerd. Observationele studies werden alleen geïncludeerd indien er gebruikte middelen werden beschreven die in de Nederlandse praktijk worden gebruikt waarvan geen RCT's beschikbaar waren.

Er werden in totaal 8 studies geïncludeerd op basis van titel/abstract. Er werden 6 studies geëxcludeerd op basis van full text. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 3. De geïncludeerde RCT's werden reeds in de richtlijn 2012 beschreven maar zijn opnieuw uitgewerkt middels de GRADE methode.

Alle gerandomiseerde studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool. [Higgins 2016] De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE. Niet-vergelijkende observationele studies worden niet middels GRADE beoordeeld, deze worden separaat beschreven. Observationele studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Newcastle-Ottawa Quality Assessment. [Wells 2013] Zie voor de risico op bias beoordelingen bijlage 5.

Anogenitale LS bij vrouwen

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er werd één RCT gevonden die het effect van acitretine op vulvaire LS beschrijft. [Bousema 2014] Deze RCT werd reeds in de richtlijn 2012 beschreven, maar werd nu uitgewerkt volgens de GRADE methode. Zie voor karakteristieken van de studies bijlage 4 en Summary of Findings Table bijlage 6 voor een samenvatting van resultaten en kwaliteit van bewijs.

Acitretine 30 mg versus placebo

Bousema *et al.* voerden een dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde studie uit, waarin acitretine 30 mg werd vergeleken met placebo in patiënten met vulvaire lichen sclerosus gedurende 16 weken. [Bousema 1994] In totaal werden 78 vrouwen geïncludeerd, waarvan 58 postmenopauzaal waren. Van het totale aantal patiënten bleken er 25 niet te voldoen aan de inclusiecriteria voor ernst van de LS. Twaalf patiënten volgden de studie niet tot het einde; zeven vanwege bijwerkingen, twee vanwege onvoldoende resultaat, twee vanwege weigering verder mee te werken en één patiënt was lost-to-follow-up. Uiteindelijk werden er 22 patiënten in de behandelgroep en 24 in de placebogroep geëvalueerd. Bij

bijwerkingen kon de dosis verlaagd worden naar 20 mg. Beschreven uitkomstmaten zijn symptoomverbetering (pijn en jeuk; score 0-3, lager is beter), aantal responders (daling van minstens 2 punten in één van de symptomen zonder verslechtering van het andere symptoom, en een daling van tenminste één punt in twee klinische kenmerken (atrofie, hyperkeratose, secundaire kenmerken) zonder verslechtering van het andere kenmerk, en geen toename van de laesie), bijwerkingen en behandeltevredenheid (compleet tevreden, gedeeltelijk tevreden, niet tevreden, niet ingevuld). De resultaten van patiënten met dosisverlaging tot 20 mg worden niet separaat weergegeven.

Verandering in kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten

In de acitretinegroep hadden alle patiënten (n=22) een verbetering in symptomen voor jeuk, vergeleken met 79% (n=19) van de patiënten in de placebogroep (RR 1,25; 95% BI 1,01 tot 1,56). Wat betreft branderigheid symptomen hadden alle patiënten in de acitretinegroep een verbetering tegenover 85% (n=17) in de placebogroep (RR 1,17; 95% BI 0,95 tot 1,43). Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias vanwege incomplete uitkomsten en omdat randomisatie was uitgevoerd voorafgaand aan de controle van inclusiecriteria. Voor de verschillende uitkomsten is het totale aantal patiënten verschillend. Het is onduidelijk op basis van welke eigenschappen de analysegroepen zijn samengesteld. De methode van randomisatie werd niet genoemd. Tevens werd er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege het lage aantal patiënten.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

De behandeling werd onderbroken bij zeven patiënten (6 in de acitretinegroep en 1 in de placebogroep) vanwege bijwerkingen. Bij 26 patiënten in de acitretinegroep werd de dosis verlaagd naar 20 mg vergeleken met 3 patiënten in de placebogroep. Alle patiënten in de acitretinegroep en 56% van de patiënten in de placebogroep hadden last van tenminste één bijwerking (RR 1,76; 95% BI 1,33 tot 2,31). Veel genoemd zijn cheilitis, droge huid, peeling en haarverlies. Kwaliteit van bewijs is laag. Er werd afgewaardeerd voor risk of bias (randomisatie uitgevoerd na inclusie) en onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten).

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars

Het aantal responders in de acitretinegroep was 14 (64%) vergeleken met 6 (25%) in de placebogroep (RR 2,55; 95% BI 1,19 tot 5,45). De kwaliteit van bewijs is laag. Er werd wederom afgewaardeerd voor risk of bias (randomisatie uitgevoerd na inclusie) en onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten).

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

In de acitretinegroep was 38% van de patiënten compleet tevreden vergeleken met 18% in de placebogroep (RR 2,14; 95% BI 0,98 tot 4,67). Dit verschil tussen beide groepen was statistisch significant ($p < 0,05$) volgens de onderzoekers. Dit blijkt niet uit het 95%-betrouwbaarheidsinterval dat een RR van 1 (geen verschil in effect) omvat. Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (randomisatie uitgevoerd na inclusie) en twee levels voor onnauwkeurigheid (laag aantal patiënten en breed betrouwbaarheidsinterval).

Duur van remissie

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Conclusies - GRADE

Acitretine 30 mg vs. placebo

-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven. Er zijn geen data bekend.
Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten. Acitretine 30 mg zou in vergelijking met placebo LS jeuk- en branderigheidsklachten enigszins kunnen verbeteren volgens de patiënten. <i>Bousema 1994</i>
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde. Acitretine 30 mg zou meer patiënten die een bijwerking rapporteren kunnen geven. <i>Bousema 1994</i>
Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars. Acitretine 30 mg zou de ernst van lichen sclerosus volgens de behandelaars kunnen verbeteren. <i>Bousema 1994</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten. Acitretine 30 mg zou behandelingstevredenheid volgens patiënten kunnen verbeteren, maar we zijn erg onzeker over dit effect. <i>Bousema 1994</i>
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie. Er zijn geen data bekend.

Anogenitale LS bij mannen

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er werd één RCT gevonden over systemische therapie bij mannen met genitale LS.

[Ioannides 2012] Deze RCT werd reeds in de richtlijn van 2012 beschreven maar werd opnieuw uitgewerkt middels de GRADE methode.

Zie voor karakteristieken van de studies en risico op bias beoordelingen bijlage 4 en 5 en Summary of Findings Table bijlage 6 voor een samenvatting van resultaten en kwaliteit van bewijs.

Acitretine 35 mg vs. placebo

De RCT van Ioannides *et al.* beschrijft het effect van acitretine voor de behandeling van lichen sclerosus bij 51 mannen met ernstige lichen sclerosus. [Ioannides 2010] De patiënten werden gerandomiseerd in een 2:1 ratio: 34 mannen kregen eenmaal daags gedurende 20

weken 35 mg acitretine, 17 mannen kregen placebo. Tijdens follow-up was er in beide groepen één uitvaller, beide patiënten ondergingen chirurgische behandeling voor LS. Beschreven uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven gemeten middels de DLQI, een Total Clinical Score (TCS) (som van score 0-6 voor symptomen, klinische kenmerken en grootte van de laesies, max. 18, lager is beter) en bijwerkingen.

Verandering in kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven gemeten middels de DLQI van de patiënten was na 20 weken 6,76 in de behandelgroep in vergelijking met 10,63 in de placebogroep (MD -3,87; 95% BI -5,68 tot -2,06). Hiermee wordt de minimal important difference (MID) van tenminste 4 punten net niet gehaald. [Basra 2015] Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege een klein aantal patiënten.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de acitretinegroep had 75,8% van de patiënten last van cheilitis, 48,5% peeling, 30,3% pruritus, 24,2% paronychia, 21,2% haaruitval, 21,2% rhinitis, 9,1% gastro-intestinale klachten, 42,4% milde hyperlipidemie en 27,3% lichte leverenzymen stijging. In de controlegroep had 25% gastro-intestinale klachten, 18,8% hoofdpijn, 12,5% pruritus, 12,5% vermoeidheid, 12,5% duizeligheid en 6,3% artralgie. In totaal werden er 99 bijwerkingen gerapporteerd in de acitretinegroep tegenover 14 in de placebogroep. Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege een klein aantal patiënten.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars

De gemiddelde TCS na 20 weken was in de acitretinegroep lager en dus beter dan in de controlegroep (4,55 in vergelijking met 9,31; MD -4,76; 95% BI -6,88 tot -2,64). Kwaliteit van bewijs is redelijk. Er werd afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege een klein aantal patiënten.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Duur van remissie

Van de patiënten die complete respons bereikten behield 42% deze ook gedurende de langere follow-up tot 36 weken. De rest van de groep kreeg weer klachten na initiële remissie. Er vond voor deze uitkomstmaat geen vergelijking plaats met de placebogroep. Derhalve wordt er ook geen conclusie aan verbonden.

Conclusies - GRADE

Acitretine 35 mg vs. placebo

Redelijk	<p>Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven.</p> <p>Acitretine 35 mg verbetert waarschijnlijk enigszins de kwaliteit van leven bij mannen met LS.</p> <p><i>Ioannides 2010</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens patiënten.</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>

Redelijk	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde.</p> <p>Acitretine 35 mg geeft waarschijnlijk meer patiënten die een bijwerking rapporteren vergeleken met placebo.</p> <p><i>Ioannides 2010</i></p>
Redelijk	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars.</p> <p>Acitretine 35 mg verbetert de ernst van lichen sclerosus volgens de behandelaars waarschijnlijk.</p> <p><i>Ioannides 2010</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten.</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
-	<p>Uitkomstmaat: Duur van remissie.</p> <p>We zijn onzeker over het effect van acitretine 35 mg op duur van remissie. Er zijn geen data bekend.</p>

Overige overwegingen

De 'overall' kwaliteit van bewijs voor behandeling van vrouwen met anogenitale LS met acitretine is laag. Acitretine 30 mg zou de klachten en ernst van LS enigszins kunnen verbeteren maar geeft ook bijwerkingen. [Bousema 1994]

De 'overall' kwaliteit van bewijs voor acitretine 35 mg bij mannen met anogenitale LS is redelijk. [Ioannides 2010] Echter niet alle uitkomstmaten werden besproken. Acitretine verbetert de kwaliteit van leven en ernst van lichen sclerosus waarschijnlijk maar geeft ook kans op bijwerkingen. Met dient rekening te houden met adequate (dubbele) anticonceptie tenminste 1 maand voor starten tot 3 jaar na behandeling met acitretine. [SmPC]

Er werden geen studies die andere middelen beschrijven geïnccludeerd. De enkele studies die andere middelen bespreken betreffen case reports of case series met minder dan tien geïnccludeerde patiënten, waardoor een uitspraak over effectiviteit niet mogelijk is. Kreuter *et al.* beschrijven een kleine studie waarin pulstherapie met orale corticosteroiden wordt gecombineerd met methotrexaat bij 7 patiënten met extragenitale LS. [Kreuter 2009] In de studie van Bulbul *et al.* is gekeken naar de effectiviteit van ciclosporine in de behandeling van 5 patiënten met vulvaire LS. [Bulbul 2007] Het is de mening van de werkgroep dat deze middelen kunnen worden overwogen als behandeloptie bij ernstige, therapieresistente LS.

Het is de mening van de werkgroep dat acitretine kan worden overwogen bij therapieresistente LS. Hoewel er geen studies zijn gevonden waarin gebruik van isotretinoïne of methotrexaat bij patiënten met lichen sclerosus wordt beschreven, is het de mening van de werkgroep dat ook deze middelen overwogen kunnen worden bij therapieresistente LS. Als de patiënt in aanmerking komt voor systemische therapie dient de patiënt naar een gespecialiseerd centrum te worden verwezen.

Aanbevelingen

Overweeg off-label behandeling met acitretine, isotretinoïne of methotrexaat bij ernstige, therapieresistente LS onder informed consent.

Literatuur

- Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data. *Dermatology* 2015;230:27–33.
- Bousema MTR. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: A double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 225-35 31.
- Bulbul BE, Turan H, Tunali S, Toker SC, Saricaoglu H. Open-label trial of cyclosporine for vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 276-8.
- Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10 (Suppl 1).
- Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, Sotiriou E, Gregoriou S, Rigopoulos D. Acitretin for severe lichen sclerosus of male genitalia: a randomized, placebo controlled study. *J Urol* 2010; 183: 1395-9.
- 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 sclerosus. *Arch Dermatol*. 2009 Nov;145(11):1303-8.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013. Laatst geraadpleegd 20-08-2019 via http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Chirurgische behandeling anogenitale lichen sclerosus (2020)

Uitgangsvraag

Wat zijn chirurgische behandelopties bij patiënten met anogenitale lichen sclerosus?

Dit hoofdstuk uit 2012 is gedeeltelijk herzien in 2020, waarbij de paragraaf over chirurgie bij mannen en een gedeelte van de paragraaf over chirurgie bij vrouwen zijn herschreven. Deze teksten zijn niet geschreven volgens de GRADE methode, aanbevelingen zijn dan ook voornamelijk gebaseerd op expert opinion.

Samenvatting van de literatuur

Mannen

In de review van Chung et al. over de chirurgische behandeling van anogenitale lichen sclerosus wordt beschreven dat LS zich veelal beperkt tot de voorhuid en de glans penis en dat een topicale behandeling primair aangewezen is. De twee meest frequente complicaties van LS waarvoor chirurgische behandeling nodig kan zijn, zoals een circumcisie of meatomie, zijn balanitis met phimosis (bij 57-100% van de patiënten) en een meatusstenose (4-37%). [Chung 2019] Bij ongeveer 20% van de mannen breidt de LS zich uit in de urethra met urethrastricturen als gevolg. [Depasquale 2000] De prevalentie van een peniscarcinoom ligt bij mannen met LS tussen de 1,0% en 2,3%. [Depasquale 2000, Kantere 2014] Circumcisie wordt geadviseerd bij een balanitis die niet of onvoldoende op topicale behandeling reageert en bij phimosis. Bij patiënten met LS beperkt tot de voorhuid is circumcisie curatief bij 92% van deze patiënten. Er zijn echter onvoldoende aanwijzingen dat een circumcisie progressie van LS op de glans penis en een meatusstenose kan voorkomen. [Fergus 2020] Een meatusstenose en stenosering van de fossa navicularis van de penis wordt initieel vaak behandeld met intermitterende dilatatie van de distale urethra. Het succes van deze behandeling is echter beperkt en progressie van de urethrale LS kan optreden bij deze patiënten. Om uitbreiding van urethrale LS te voorkomen wordt geadviseerd twee maal daags intra-urethraal clobetasol aan te brengen met behulp van een éénmalige vrouwen katheter. Hiermee kan bij 89% van de mannen progressie en urethrachirurgie worden voorkomen. [Potts 2016] Een meatusplastiek is geïndiceerd indien conservatieve behandelingen mislukken en er een progressieve stenosering optreedt. Een ventrale meatotomie wordt nog regelmatig toegepast, maar geeft bij LS regelmatig restenosing van de neomeatus en een afwijkende urinestraal. [Meeks 2012] Ook is het cosmetisch resultaat niet altijd fraai. Als alternatief wordt een plastisch dorsale meatotomie geadviseerd. [Malone 2004] Indien de stenose zich uitbreidt tot in de fossa navicularis volstaat alleen een meatotomie niet en dient er een urethraplastiek te worden verricht. Hierbij wordt weefselsubstitutie gebruikt om restenosing te voorkomen. Bij LS is het van belang geen genitale huid te gebruiken, aangezien hierin LS kan ontstaan. Er is een voorkeur voor het gebruik van wangslimvlies bij dit type distale urethraplastieken. [Horiguchi 2017] Stricturen in de peniele en bulbaire urethra bij LS hebben gemiddeld slechtere behandelingsresultaten en dienen daarom behandeld te worden in gespecialiseerde centra voor urethrachirurgie. Urethrotomie en dilatatie-procedures hebben een hoge kans op recidief stricturen en uitbreiding van de urethrale LS. Een urethraplastiek is de beste optie met een kans op succes van 75-93% in gespecialiseerde centra. [Patel 2016] Soms is er sprake van een panurethrale strictuur en is het aanleggen van een perineostoma de enige behandelingsmogelijkheid. Na chirurgische behandeling van stricturen secundair aan LS varieert de kans op een recidiefstrictuur van 12 tot 71%. Follow-up is daarom geïndiceerd. [Patel 2016]

Seksuologische begeleiding

Mannen met LS hebben vaak een phimosis en verkleefing van de voorhuid met de glans. Dit is zeer pijnlijk bij coïtus en kan ook scheurtjes en bloedingen veroorzaken. Een circumcisie kan dit probleem verhelpen. Het is echter belangrijk met de patiënt te bespreken dat een circumcisie voor verlies van sensibiliteit en daarmee samenhangend seksueel plezier kan zorgen. [Bronselaer 2013]

Aanbevelingen

Wij adviseren circumcisie bij een door LS veroorzaakte balanitis of phimosis die niet of onvoldoende op topicale behandeling reageert

Na chirurgische behandeling van LS is follow-up bij een dermatoloog geïndiceerd. Na urethra chirurgie dient follow-up ook bij een uroloog plaats te vinden.

Bespreek verlies en/of verandering van peniele sensibiliteit door de LS en als gevolg van een eventuele circumcisie

Verwijs mannelijke patiënten met LS en seksuele problemen naar een uroloog-seksuoloog of seksuoloog

Vrouwen

Reconstructieve ingrepen

Architecturele veranderingen door lichen sclerosus leiden, niet zelden, tot dys- of apareunie klachten. Penetratie is dan veelal niet mogelijk of er ontstaat een fissuur met of zonder bloedverlies. Vaak is de vernauwing opgevallen doordat coïtus een steeds 'strakker' gevoel gaf. Differentiaal diagnostisch dient hier onderscheid te worden gemaakt met een hypertone bekkenbodem, waarbij wel vernauwing en pijn optreedt maar geen scheuren in de huid. Overweeg een consult bij een seksuoloog NVVS en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut bij elke patiënte (en eventuele partner) voorafgaand aan een reconstructieve ingreep.

Blijven de klachten bestaan na effectieve topische medicatie, dan dient chirurgische aanpassing te worden besproken. Indicatie voor chirurgie is dus niet onrustige lichen sclerosus maar anatomische vernauwing van de introïtus met dys-of apareunie, veroorzaakt door sclerosering. Voorwaardes om een reconstructieve ingreep te verrichten zijn dat de lichen sclerosus niet actief is en dat er geen sprake is van sensitisatie en/of bekkenbodem problematiek. Bij sensitisatie is er sprake van overgevoeligheid van het zenuwstelsel door langdurige prikkeling van de nociceptoren waardoor een patiënt al bij een kleine prikkel pijn ervaart. In zeldzame gevallen is de introïtus zo nauw geworden dat urinelozing bemoeilijkt wordt, dit kan dan een indicatie voor chirurgie zijn.

De wijze van plastiek is afhankelijk van de anatomische mogelijkheden. Voor een eenvoudige plastiek dient er voldoende ruimte tussen vagina en anus te zijn, dus voldoende lengte van het perineum. Is er onvoldoende ruimte, dan kan bij uitzondering een meer complexe ingreep plaatsvinden waarbij gebruik wordt gemaakt van huidtransplantatie. Dit gebeurt over het algemeen in samenwerking met een plastisch chirurg. Deze complexe ingreep bespreken we hier verder niet.

Peri-operatieve zorg

Bij postmenopauzale vrouwen kan pre-operatief lokale oestrogeen therapie worden overwogen (éénmaal daags 10 microgram estradiol vaginaal gedurende twee weken). Post-operatief kan tijdens de mictie worden gespoeld met water. Penetratie kan, afhankelijk van de wondgenezing, na 6 tot 8 weken worden geprobeerd.

Eenvoudige Introïtusplastiek

Deze plastiek vindt bij voorkeur plaats onder lokale anesthesie. De incisie plaats op het perineum wordt afgetekend, afhankelijk van de hoeveel extra ruimte die er moet worden gecreëerd. Na desinfectie wordt lokale anesthesie aangebracht, 2% lidocaïne, meestal is 4 ml voldoende. Longitudinale incisie, mobiliseren van de vagina achterwand, 1 of meer subepitheliale hechtingen, de rand van de vagina-achterwand wordt transversaal met een doorlopende hechting geapproximeerd aan de perineumhuid. Hierdoor is er meer ruimte in de introïtus verkregen en is de vaak hoge rand van het perineum verlaagd. Zie bijlage 10 voor uitleg over introïtusplastiek.

Vrijleggen van de clitoris

Het bedekken van de clitoris door de verkleefde labia minora hoeft het orgasme niet te belemmeren. Indien er toch een uitgesproken wens tot het vrijleggen van de clitoris bestaat of er regelmatig ophoping van smegma en/of infecties ontstaan onder een bijna volledig afgedekte clitoris kan er een indicatie zijn voor chirurgische behandeling. [Goldstein 2007, Ostrzenski 2010]

Seksuologische begeleiding

Er is veel voor te zeggen dat elke patiënte (en eventuele partner) voorafgaande aan de operatie een bezoek brengt aan een seksuoloog NVVS met als doel uitzoeken of er een realistisch verwachtingspatroon is bij patiënt (en partner) en om sensitatie en/of bekkenbodempertontie uit te sluiten.

Voor seksuele revalidatie is soms meer dan alleen een operatie nodig. Indien er langdurig pijnlijke coïtus (pogingen) zijn geweest kan er sensitatie en/of bekkenbodempertontie zijn ontstaan. Bij sensitatie is er sprake van overgevoeligheid van het zenuwstelsel door langdurige prikkeling van de nociceptoren waardoor een patiënt al bij een kleine prikkel pijn ervaart. Bekkenbodempertontie kan specifieke vaginale overactiviteit (ook wel secundair vaginisme genoemd) zijn of meer gegeneraliseerde bekkenbodempertontie met mogelijk ook mictie- en defecatieproblematiek zoals obstipatie, urineretentie en recidiverende cystitis door een continue aangespannen bekkenbodem). De seksuele gezondheid kan, naast het bestaan van pijn bij coïtus of onmogelijkheid tot coïtus, verstoord zijn, bijvoorbeeld problemen met opwinding/orgasme, verminderd seksueel verlangen of zelfs seksuele weerzin. De lichen sclerosus kan zijn weerslag hebben gehad op de partnerrelatie in het algemeen, depressieve gevoelens hebben losgemaakt, etc. Met een operatie zijn niet automatisch psychische belemmeringen opgeheven. Het seksuologische consult zal kunnen bijdragen aan een reëel verwachtingspatroon over het effect van een operatie, en daarmee aan het succes ervan. Zie voor meer informatie het hoofdstuk 'Voorlichting en begeleiding'.

Overige overwegingen

Een operatieve ingreep is slechts bij een selecte groep vrouwen geïndiceerd. Het is belangrijk dat het voor de patiënt duidelijk is dat de lichen sclerosus als onderliggend lijden door chirurgie niet verdwijnt. Door voortschrijden van de ziekte kan het effect van de plastiek na verloop van tijd teniet gedaan worden. Dit maakt soms een nieuwe chirurgische ingreep noodzakelijk.

Chirurgische ingrepen bij (ernstige) genitale en/of urethrale lichen sclerosus dient bij voorkeur te gebeuren in een centrum met chirurgische ervaring met lichen sclerosus patiënten.

Aanbevelingen

Bij ernstige dys- of apareunie ten gevolge van vernauwing van de introïtus kan chirurgie worden overwogen.

Voorwaarden voor chirurgische behandeling zijn:

1. De lichen sclerosus is niet actief

2. Er is geen sprake van sensitisatie/vulvodynie
3. Terughoudendheid bij aanwezigheid van bekkenbodempertonie

Bij chirurgisch ingrijpen dient een preoperatief consult bij een seksuoloog NVVS en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut plaats te vinden.

Patiënt moet worden voorgelicht over het feit dat de lichen sclerosus als onderliggend lijden door chirurgie niet verdwijnt.

Literatuur

- Bronselaer GA, Schober JM, Meyer-Bahlburg HFL, T'Sjoen G, Vlietinck R, Hoebeke PB. Male circumcision decreases penile sensitivity as measured in a large cohort. *BJU Int.* 2013 May;111(5):820-7.
- Chung ASJ and Suarez OA. Current treatment of lichen sclerosus and stricture. *World J Urol.* 2019 dec 5.
- Depasquale I, Park AJ and Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int* 2000; 86: 459.
- Fergus KB, Lee AW, Baradaran N, Cohen AJ, Stohr BA, Erickson BA, Mmonu NA, Breyer BN. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Treatment of Lichen Sclerosus: A Systematic Review. *Urology.* 2020;135:11-19.
- Goldstein AT, Burrows LJ. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:126.e1-126.e4.
- Horiguchi A. Substitution urethroplasty using oral mucosa graft for male anterior urethral stricture disease: Current topics and reviews. *Int J Urol.* 2017;24(7):493-503.
- Kantere D, Löwhagen GB, Alvengren G, Månesköld A, Gillstedt M, Tunbäck P. The Clinical Spectrum of Lichen Sclerosus in Male Patients – A Retrospective Study. *Acta Derm Venereol.* 2014 Sep;94(5):542-6
- Malone P. A new technique for meatal stenosis in patients with lichen sclerosus. *J Urol.* 2004;172(3):949-52.
- Meeks JJ, Barbagli G, Mehdiratta N, Granieri MA, Gonzalez CM. Distal urethroplasty for isolated fossa navicularis and meatal strictures. *BJU Int.* 2012;109(4):616-9.
- Ostrzenski A. A new, hydrodissection with reverse V-plasty technique for the buried clitoris associated with lichen sclerosus. *J Gynecol Surg* 2010;26:41-48.
- Patel CK, Buckley JC, Zinman LN, Vanni AJ. Outcomes for Management of Lichen Sclerosus Urethral Strictures by 3 Different Techniques. *Urology.* 2016;91:215-21
- Potts BA, Belsante MJ, Peterson AC. Intraurethral Steroids are a Safe and Effective Treatment for Stricture Disease in Patients with Biopsy Proven Lichen Sclerosus. *J Urol.* 2016;195(6):1790-6.

Overige therapie (2020)

Inleiding

In dit hoofdstuk worden overige behandelopties voor patiënten met lichen sclerosus besproken.

Adipose-derived stamcellen en autoloog platelet-rich plasma

De laatste jaren zijn er verschillende observationele studies verschenen waarin de werking van mesenchymale stamcellen, adipose-derived stamcellen en autoloog platelet-rich plasma (PRP) wordt beschreven. Het veronderstelde werkingsmechanisme van stamcellen verkregen uit lichaamseigen vetweefsel bij lichen sclerosus is regeneratie van fibrotisch weefsel. De stamcellen in vetweefsel-aspiraats zouden kunnen prolifereren en differentiëren in verschillende mesenchymale weefsels. Ook zouden de stamcellen anti-inflammatoire en immuun-modulerende eigenschappen hebben. [Esthiaghi 2019] Autoloog platelet-rich plasma bevat trombocyten (bloedplaatjes) die groeifactoren kunnen afgeven waarvoor inflammatie wordt geremd en cel-proliferatie, herstel en angiogenese worden gestimuleerd. Deze cellen worden verkregen via liposuctie (adipose-derived stamcellen) of via venapunctie, waarna er purificatie plaatsvindt om de juiste cellen over te houden. De overgebleven cellen worden geïnjecteerd. Deze invasieve en experimentele behandelingen worden toegepast in zelfstandige klinieken waarbij de patiënt zelf betaalt voor de behandeling.

Methoden (zoeken en selecteren)

Zoekstrategie

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Zie voor de zoekstrategie bijlage 2. Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Er werden in totaal 7 studies geïncludeerd op basis van titel/abstract. Uiteindelijk zijn er na full tekst screening 5 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 3.

Uit de zoekstrategie kwam één RCT over autologe platelet-rich plasma injecties, echter deze werd geëxcludeerd op basis van ongeschikte uitkomstmaten. Deze studie van Goldstein *et al.* is een brief aan de redacteur met beperkte rapportage van uitkomsten. [Goldstein 2019] Tevens werden er enkele observationele studies geëxcludeerd vanwege methodologische beperkingen of het beschrijven van ongeschikte uitkomstmaten. Er werd één systematische review geïncludeerd. Deze wordt hieronder beschreven en is op kwaliteit beoordeeld middels de AMSTAR-2 checklist voor systematische reviews. [Shea 2017]

Er werd één observationele studie gevonden die het effect van platelet-rich plasma injecties (Casabona *et al.* 2016) bij mannen beschrijft. Vanwege de studieopzet heeft deze studie een hoog risico op verschillende soorten bias. Ook worden er lage aantallen patiënten beschreven. Kwaliteit van bewijs zou hierdoor op laag tot zeer laag uit komen. De resultaten van deze studie worden derhalve kwalitatief beschreven en er worden geen conclusies getrokken. Bevindingen uit de observationele studies worden hieronder kort toegelicht. Voor gedetailleerde karakteristieken en resultaten zie bijlage 4.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

In de systematische review van Eshtiaghi *et al.* uit 2019 worden 7 observationele studies waarvan 2 case-reports met in totaal 98 vrouwen beschreven over adipose-derived stamcellen en platelet-rich plasma voor de behandeling van vulvaire lichen sclerosus. [Eshtiaghi 2019] De geïncludeerde studies beschrijven een verbetering van subjectieve en objectieve uitkomsten. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd, echter was de follow up periode in alle studies kort. Een langere follow up is van belang om bijwerkingen te

monitoren, omdat er hypothesen zijn dat PRP ook hyperplasie en tumorgroei kan stimuleren. De auteurs beoordelen de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs als zwak. Een meta-analyse was niet mogelijk vanwege methodologische verschillen en verschillen tussen de interventies in de studies aldus de auteurs. Er waren geen gerandomiseerde studies beschikbaar. De sample sizes waren klein en de studies includeerden met name postmenopauzale vrouwen. In de studies werd weinig informatie gegeven over eerdere behandelingen. Verder bestaat er een risico op selectieve reporting en publicatie bias doordat de interventies alleen beschikbaar zijn voor patiënten die het zelf kunnen betalen. Er bestaat nog geen gestandaardiseerde methode voor de PRP en adipose-derived stamcellen behandelingen. De conclusie luidt dat er meer onderzoek nodig is voordat deze behandelingen kunnen worden aanbevolen voor patiënten met LS.

De review van Eshtiaghi *et al.* werd beoordeeld op kwaliteit middels AMSTAR-2. [Shea 2017] De review is van matige kwaliteit aangezien er geen risico op bias van de geïncorporeerde studies werd gedaan en de selectie van studies en data-extractie misschien niet door twee onafhankelijke personen is verricht.

In de retrospectieve studie van Casabona *et al.* wordt het effect van platelet-rich plasma injecties bij 45 mannen met chronische genitale lichen sclerosus beschreven. [Casabona 2017] Het platelet-rich plasma werd verkregen uit veneus bloed. Er werd topische en lokale anesthesie gebruikt. Aan het PRP werd 0,5 mL calciumchloride toegevoegd om plaatjes degranulatie en activatie van groeifactoren te stimuleren. Per behandeling werd er ongeveer 2cc PRP geïnjecteerd in de aangedane gebieden. Na afloop werd er topische antibiotica gebruikt. De hoeveelheid behandelingen varieerde tussen 2 en 10 behandelingen (gemiddeld $4,38 \pm 1,86$) met een gemiddeld interval van 3 maanden tussen de behandelingen (range 40 – 240 dagen). Er werd een Investigators Global Assessment (IGA) beschreven middels een 6-punts schaal (0=geen ziekte activiteit tot 5=ernstig erytheem, infiltratie, lichenificatie en excoriatie). De IGA voor behandeling was gemiddeld $3,24 \pm 0,77$ (range 2–5), vergeleken met een score van $1,20 \pm 0,69$ (range 0–2) na behandeling. Tevens werd kwaliteit van leven gemeten middels de DLQI. Voorafgaand aan behandeling was de DLQI gemiddeld $9,42 \pm 4,75$ (range 5–25) vergeleken met $1,69 \pm 1,2$ (range 0–5) na behandeling. Er werd niet genoemd of er wel of geen bijwerkingen optraden. Door de verschillen in aantal behandelingen en tijd tussen de behandelingen bestaat er een kans op onnauwkeurigheid van een gemiddeld genomen effect.

-	Er is onvoldoende betrouwbaar bewijs om een conclusie te kunnen formuleren over behandeling van lichen sclerosus met platelet-rich plasma injecties en adipose-derived stamcellen.
---	--

Kwaliteit van bewijs

De beschreven review van Eshtiaghi *et al.* is van matige kwaliteit. [Eshtiaghi 2019] De conclusie van de review luidt dat er te weinig gegevens zijn om behandeling met PRP en adipose-derived stamcellen bij vulvaire lichen sclerosus aan te bevelen.

De beschreven studie over mannen met genitale lichen sclerosus is van zeer lage kwaliteit. Er is onvoldoende betrouwbaar bewijs om behandeling met platelet-rich plasma injecties bij mannen met LS aan te bevelen.

Laser therapie

Vanuit patiënten komen regelmatig vragen over de toepassing van laserbehandeling bij LS. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs beschikbaar is om een goede aanbeveling te kunnen doen over het gebruik van laserbehandeling bij LS.

De ICS (international continence society) en ISSVD (international society for the study of vulvovaginal disease) hebben in 2019 een consensusdocument opgesteld waarin de rol van laser therapie bij verschillende vulvaire en vaginale aandoeningen wordt besproken aan de hand van een systematische literatuursearch. De gevonden studies waren studies met kleine

aantallen patiënten, vaak niet gerandomiseerd en met een korte follow up duur. De veiligheid op lange termijn is niet bekend en kan dus niet gewaarborgd worden.

-	Er is onvoldoende betrouwbaar bewijs om een conclusie te kunnen formuleren over behandeling van lichen sclerosus met lasertherapie.
---	---

Lichttherapie

Bij cutane lichen sclerosus is ook lichttherapie met succes toegepast. Er is geen vergelijkend onderzoek verricht bij patiënten cutane lichen sclerosus. Er zijn wel enkele patiëntenseries gepubliceerd. Een van de grootste series is afkomstig van Kreuter et al uit 2002. Zij behandelden 10 patiënten met extra-genitale lichen sclerosus die niet op eerdere behandelingen met onder andere lokale corticosteroiden reageerden. Patiënten werden gedurende tien weken vier keer per week behandeld met laag-gedoseerde UVA1. Zowel klinisch als histopathologisch werd er significante verbetering van de ziekte gezien. Terras et al. voerden in 2014 een RCT uit waarin zij clobetasol propionaat zalf met UVA1 behandeling vergeleken bij patiënten met anogenitale lichen sclerosus. Dertig vrouwen werden in twee gelijke groepen verdeeld en behandeld met clobetasol propionaat eenmaal daags of UVA1 behandeling vier keer per week gedurende drie maanden. Beide behandelingen gaven een significante verbetering van de klinische score, deze verbetering verschilde niet significant tussen beide groepen. Wat betreft de patiënt gerapporteerde uitkomsten (pruritus, branderigheid, pijn en de Skindex-29 score) scoorde clobetasol significant beter dan UVA1.

Aanbevelingen

We bevelen behandeling met adipose-derived stamcellen en platelet-rich plasma injecties niet aan voor patiënten met LS.

We raden behandeling met laser voor patiënten met LS af.

Bij patiënten met cutane lichen sclerosus die zeer uitgebreid is of die niet of onvoldoende reageert op behandeling met corticosteroiden of tacrolimus, kan lichttherapie overwogen worden.

Literatuur

- Casabona F, Gambelli I, Casabona F, Santi P, Santori G, Baldelli I. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosus: the impact on tissue repair and patient quality of life *Int Urol Nephrol* (2017) 49:573–580.
- Eshtiaghi P, Sadownik LA. Fact or Fiction? Adipose-Derived Stem Cells and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23: 65–70.
- 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 sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:6:1788–1789.
- Kreuter A, Gamblicher T, Avermaete A, Happe M, Bacharach-Buhles M, Hoffman K, Jansen T, Altmeyer P, van Kbyletzi G. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. *Clinical Trial. J Am Acad Dermatol.* 2002 Feb;46(2):251-5.
- Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, Bretschneider CE, Damaser M, Demirkesen O, Heller DS, Mangir N, Marchitelli C, Mourad S, Moyal-Barracco M, Peremateu S, Tailor V, Tarcan T, De EJB, Stockdale CK. The Clinical Role of LASER for Vulvar and Vaginal Treatments in Gynecology and Female Urology: An ICS/ISSVD Best Practice Consensus Document *Neurourol Urodyn.* 2019 Mar;38(3):1009-1023.

- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Terras S, Gamblichter T, Moritz RKC, Stücker M, Kreuter A. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2014 Jun;150(6):621-7.

CONCEPT

Lichen sclerosus bij kinderen (2020)

Uitgangsvraag

Wat zijn de therapeutische opties bij kinderen met lichen sclerosus?

Epidemiologie

Op een Engelse vulvapolikliniek voor kinderen werden 75 kinderen met lichen sclerosus gezien, waarvan 60 kinderen tussen de 2 en 16 jaar oud. De prevalentie van lichen sclerosus bij meisjes tussen de 2 en 16 jaar werd op basis van deze cijfers berekend op 1:900. Bij het eerste consult had 24% van de patiënten de puberteit nog niet bereikt. [Powell 2001] Er zijn aanwijzingen dat de incidentie bij jongens hoger is dan tot nu toe wordt aangenomen; in de prospectieve studie van Kiss et al. bleek dat een significant aantal jongens met phimosis die in aanmerking kwamen voor circumcisie eigenlijk lichen sclerosus heeft. [Kiss 2005]

Kliniek

Het klachtenpatroon bij kinderen met lichen sclerosus is vaak complexer dan op volwassen leeftijd. [Balakirski 2020] De jeuk en/of pijn in het anogenitale gebied staat meestal op de voorgrond, echter niet zelden presenteren kinderen zich initieel met obstipatie of andere gastro-intestinale klachten. [Maronn 2005, Wood 1999] Perianale fissuren kunnen vanwege pijn leiden tot obstipatieklachten al dan niet gepaard gaande met buikpijn. Het klinisch beeld bij meisjes is gelijkend aan die van de volwassen vrouw (zie hoofdstuk Diagnostiek en klinisch beeld **op blz. 21**) echter, ecchymosen kunnen meer op de voorgrond staan. [Balakirski 2020] Fissuren of wondjes rond de urethra kunnen leiden tot dysurie en urineweginfecties. [Ismail 2019]

Bij jongens kan er, naast witte atrofische plaques, sprake zijn van littekenvorming, een niet-retractiele voorhuid (phimosis), ballonvorming of sproeien bij mictie, dysurie, irritatie of pijnlijke erecties. Naast de voorhuid komt lichen sclerosus bij jongens voor op de glans, meatus of het begin van de urethra. Perianale betrokkenheid komt zelden voor bij jongens. [Folaranmi 2018, Balakirski 2020] Phimosis kan fysiologisch voorkomen en verdwijnt dan meestal voor de leeftijd van vier jaar.

Het is van belang dat de behandelaar de vulvaire anatomie en fysiologie van het prepuberale meisje goed kent daar deze in de verschillende prepuberale fases verschilt met die van de volwassen vrouw. Zo zijn bijvoorbeeld de labia minora bij meisjes nog niet (volledig) uitgerijpt, waardoor architectuurverlies soms lastig te beoordelen is. [Lewis 2018] Zie bijlage 11 voor extra uitleg over en voorbeelden van het prepuberale genitaal met en zonder lichen sclerosus.

Van belang is te realiseren dat de vorm van het hymen niets zegt over of er wel dan niet penetratie heeft plaatsgevonden en evenmin over seksueel misbruik. [Adams 2018] Er zijn aanzienlijke variaties in de vorm van het hymen bij meisjes. Lichen sclerosus kan verward worden met synechia vulvae op jonge leeftijd (tot 6 jaar). Dit is een veelal onschuldige, vaak voorkomende, self-limiting bevinding die, indien symptomatisch (cystitis, vulvitis), eenvoudig met oestrogeenapplicatie te behandelen is.

Het klinisch beeld van lichen sclerosus kan bij kinderen ten onrechte worden geïnterpreteerd als veroorzaakt door traumatische laesies en ten onrechte worden aangezien voor seksueel misbruik. [Adams 2018, Isaac 2007, Navarro 2015] Het is uiteraard van groot belang voor het kind en zijn/haar ouders/verzorgers om onderscheid te (kunnen) maken tussen symptomen van lichen sclerosus en symptomen van seksueel misbruik. Verwarring kan namelijk ernstige consequenties hebben voor het kind en zijn of haar omgeving. [Oranje 1998] Bedenk ook dat de diagnose lichen sclerosus seksueel misbruik niet uitsluit. Lichen sclerosus kan ook veroorzaakt of verergerd worden bij seksueel misbruik door het Koebner fenomeen. [Warrington 1996]

Diagnose en behandeling

Praktische aspecten genitaal onderzoek bij een kind:

Laat de beoordeling en behandeling van een kind plaats vinden in een kindvriendelijke setting, in aanwezigheid van een vertrouwde verzorger. Zorg voor rust, ruimte, goede verlichting en eventueel een beschikbare medisch fotograaf (op afroep). Angst en spanning rondom het onderzoek kunnen worden beperkt door het kind zoveel mogelijk te betrekken bij het consult en haar/hem waar mogelijk controle over de situatie te bieden. Leg uit in voor de ontwikkelingsleeftijd begrijpelijke taal wat er gaat gebeuren, voordat het kind zich uitkleedt en laat alleen het deel dat onderzocht zal worden ontbloten. Doe het onderzoek eventueel voor op een pop of knuffel, maak evt. gebruik van de beschikbare professionele ondersteuning zoals pedagogisch medewerkers. Draag ook bij kinderen handschoenen tijdens het genitaal onderzoek. Betrek het kind tijdens de uitvoering door het te laten meekijken (spiegel), of meehelpen (iets vasthouden).

De onderzoeker dient bekend te zijn met de anatomie en fysiologie van een prepuberaal genitaal. Zie voor uitleg en voorbeelden van een prepuberaal genitaal van een meisje bijlage 11. Een inspectie van het volledige prepuberale uitwendige genitaal, inclusief hymen, kan adequaat plaatsvindend door een onderzoek in rugligging- en knie-borsthouding uit te voeren door spreiding van de labia majora. Jonge kinderen kunnen eventueel onderzocht worden in rugligging op de schoot van de ouder, bij iets oudere kinderen kan het kind worden onderzocht in rugligging in 'ballerina'- of 'kikker'-houding en in zijligging op de onderzoeksbank, met de onderzoeker gepositioneerd op een kruk. Het gebruik van een gynaecologische stoel is niet nodig en kan angst verhogend werken. Omdat de vulva (en met name het prepubertaire hymen) zeer gevoelig is, dient manipulatie (kweekstokjes ed.) vermeden te worden.

Indien het kind door angst of eerdere negatieve ervaringen het onderzoek niet toestaat, respecteer dit dan. Zoek samenwerking met professionals (pedagogisch medewerker, kinderarts, psycholoog) om te overleggen hoe de verdere aanpak kan zijn. Inspectie onder narcose is met adequate begeleiding zelden geïndiceerd. Overweeg het betrekken van een kinderarts of andere deskundige met specifieke expertise op het gebied van seksueel misbruik en met ervaring in het onderzoeken van kinderen die mogelijk getraumatiseerd zijn.

Bij adolescenten is het, net als bij volwassenen, van belang om te vragen naar de kwaliteit van leven en het seksueel functioneren. Zie hiervoor het hoofdstuk 'Voorlichting en begeleiding'.

De diagnose wordt meestal op basis van het klinisch beeld gesteld. Een biopsie is zelden geïndiceerd. Inwendig gynaecologisch onderzoek is in het kader van de diagnose vulvaire lichen sclerosus niet geïndiceerd.

De behandeling bij kinderen is hetzelfde als bij volwassenen, waarbij ook onderhoudstherapie van belang is.

Prognose

De prognose van lichen sclerosus bij kinderen is onzeker. Lichen sclerosus kan verbeteren na de puberteit, maar meestal persisteren symptomen tot aan de volwassen leeftijd. [Morrel 2020].

Daarom is het van belang kinderen met lichen sclerosus langere tijd te blijven vervolgen, in ieder geval jaarlijks tot na de puberteit. Daarna kan de frequentie van controle afhankelijk van de activiteit van de ziekte worden bepaald.

Het risico bestaat namelijk dat kinderen, met name tieners, stoppen met smeren en niet meer door een dermatoloog of gynaecoloog gezien worden (wat kan leiden tot een terugval of verergering van de ziekte die niet opgemerkt wordt)

In een prospectief onderzoek onder 21 meisjes naar het persisteren van klachten na de puberteit, werd gevraagd naar klachten in combinatie met de huidige behandeling. 75% van de meisjes had een verbetering van de jeukklachten ervaren na de menarche. Bij 30% werd eveneens een verbetering van fysieke problemen gezien (witte verkleuring, atrofie, resorptie labia en purpura). [Powell 2002]

In deze herziene versie wordt ingegaan op de medicamenteuze opties bij kinderen met lichen sclerosus. Circumcisie wordt in dit hoofdstuk niet besproken, daarvoor verwijzen we naar het hoofdstuk 'Chirurgische behandeling van anogenitale lichen sclerosus' op blz. 70 en de NVU richtlijn Voorhuidpathologie 2019.

Methoden (zoeken en selecteren)

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

P: Kinderen met lichen sclerosus

I: Behandeling voor lichen sclerosus

C: Geen behandeling, placebo behandeling, (alle) andere behandelingen voor lichen sclerosus.

O: zie hieronder.

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

- Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars aan het eind van de studie (cruciaal)
- Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)
- Duur van remissie (belangrijk)

Zoekstrategie

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Zie voor de zoekstrategie bijlage 2. Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze.

Studies werden geïnccludeerd wanneer kinderen (leeftijd <18 jaar) gediagnosticeerd waren met lichen sclerosus, wanneer het middel in Nederland beschikbaar is en wanneer de gedefinieerde uitkomstmaten werden beschreven. Het minimum aantal geïnccludeerde patiënten was 10. De uitkomst werd idealiter gemeten na 3 en 6 maanden, maar studies met een andere follow-upduur zijn ook geïnccludeerd als indirecte vorm van bewijs. Primair werden er RCT's geïnccludeerd. Observatieve studies werden alleen geïnccludeerd indien er geen RCT's beschikbaar waren.

Er werden in totaal 13 studies geïnccludeerd op basis van titel/abstract. Er werd één RCT vanuit de vorige versie van de richtlijn geïnccludeerd, deze RCT zat niet in de zoekresultaten. Uiteindelijk zijn er na full tekst screening 8 studies geïnccludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 3.

Alle gerandomiseerde studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool. [Higgins 2016] De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE. Niet-vergelijkende observatieve studies worden niet middels GRADE beoordeeld, deze worden separaat beschreven. Observatieve studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Newcastle-Ottawa Quality Assessment. [Wells 2013] Risk of bias beoordelingen zijn op te vragen bij de NVDV.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Meisjes met lichen sclerosus

Er werden geen (gerandomiseerde) vergelijkende studies over de behandeling van lichen sclerosus bij meisjes gevonden. Retrospectieve studies werden wel geïnccludeerd zodat er ook studies met een langere follow-up duur konden worden meegenomen. Vanwege hun studieopzet hebben observationele studies een hoog risico op verschillende soorten bias. Kwaliteit van bewijs zou hierdoor op zeer laag uitkomen. De resultaten van deze studies worden derhalve kwalitatief beschreven en er worden geen conclusies getrokken. Voor gedetailleerde karakteristieken en resultaten zie bijlage 4 en voor risico op bias beoordelingen bijlage 5.

Observationele studies

Corticosteroïden

Casey *et al.* beschrijven in hun cohortstudie 62 meisjes met vulvaire lichen sclerosus. [Casey 2015] Hiervan waren 21 patiënten vooraf behandeld met hydrocortison 1% of clobetasolbutyraat 0,05%. Alle patiënten werden behandeld met clobetasolpropionaat 0,05% zalf eenmaal daags gedurende 3 maanden en daarna zo nodig. Follow-up vond plaats op 3, 6, 12 maanden en daarna jaarlijks gedurende 4-8 jaar of tot puberteit. Na 3 maanden waren 45 patiënten (72,6%) volledig symptomvrij (complete respons) en hadden 15 patiënten (24,2%) een matige respons (verbetering van symptomen en/of gedeeltelijke resolutie). Wat betreft klinische verschijnselen hadden 14 patiënten (22,6%) een complete respons en 42 (67,7%) een partiële respons (complete resolutie van purpura, hyperkeratosis, fissuren, erosies maar blijvende hypopigmentatie of textuurveranderingen). Bijwerkingen na 3 maanden waren teleangiëctasieën (n=12; 19,4%) en reversibel erytheem (n=8; 12,9%). Na één jaar smeerden 3 patiënten (5%) ≥ 2 keer per week, 24 patiënten (40%) minder dan wekelijks en 33 patiënten (55%) nooit. Na één jaar hadden 33 patiënten (55%) een complete respons en 26 (43,4%) een matige respons van symptomen, 15 patiënten (25%) hadden een complete respons van klinische verschijnselen en 42 (70%) hadden een partiële respons van klinische verschijnselen. Na vier jaar (n=48) hadden 29 patiënten (60,4%) een complete respons van symptomen zonder behandeling. Achttien patiënten (37,5%) hadden na 4 jaar een matige respons waarvoor zo nodig behandeld werd, meestal minder dan wekelijks. Voor klinische kenmerken hadden 14 patiënten (29,2%) een complete respons na 4 jaar en 35 (70,8%) een partiële respons. In totaal ondergingen 2 patiënten chirurgie vanwege labialefusie. Resultaten werden niet apart weergegeven per behandel frequentie.

In de cohortstudie van Cooper *et al.* worden 74 meisjes met vulvaire lichen sclerosus beschreven. [Cooper 2004] Deze studie wordt tevens beschreven in het hoofdstuk Onderhoudstherapie. De gemiddelde follow-up duur was 69 maanden (range niet bekend). In totaal waren 72 meisjes symptomatisch van wie er 20 meisjes vulvaire sclerosering hadden. Na een initiële behandelperiode gingen patiënten zelf verder met een intermitterende onderhoudsbehandeling. De volgende middelen werden als eerste keuze gebruikt: clobetasolpropionaat 0,05% zalf (n=31; 50%), clobetasolbutyraat (n=20; 32%), betamethason 0,1% (n=4; 7%), beclomethasondipropionaat 0,025% (n=3; 5%), hydrocortison 1% (n=4; 7%), geen lokaal corticosteroïd (n=1). Het is niet duidelijk hoelang patiënten een bepaald type corticosteroïd gebruikten. De uitkomstmaten werden voor alle middelen samen weergegeven, waardoor het lastig is om een conclusie te trekken. Er was sprake van incomplete uitkomsten, de respons wordt beschreven voor 36 van de 72 patiënten. In totaal waren 26 meisjes (72%) symptomvrij gedurende behandeling. Gedurende follow-up hadden 8 meisjes (22%) totale verbetering van klinische verschijnselen, 24 meisjes (67%) hadden gedeeltelijke verbetering (complete verbetering purpura, hyperkeratose, fissuren en erosies maar persisterende kleur- of textuurveranderingen), 4 meisjes (11%) hadden weinig verbetering. Er werd echter alleen een gemiddelde follow-up duur zonder range weergegeven. Er wordt niet beschreven of er bijwerkingen optraden.

Focseneanu *et al.* beschrijven in een retrospectieve studie behandeling van 36 meisjes met vulvaire lichen sclerosus. [Focseneanu 2013] De gemiddelde leeftijd van diagnose was 7 jaar (range 3-14 jaar). Er werden verschillende lokale middelen gebruikt, namelijk clobetasolpropionaat 0,05% zalf (n=26), hydrocortison 1% zalf (n=5), fluticason 0,05% crème (n=1), fluocinonide 0,05% zalf (n=3) en tacrolimus (n=1). De beschreven uitkomstmaten zijn allen uitgevraagd aan de deelnemers en worden weergegeven voor alle patiënten samen met verschillende behandelingen, waardoor het lastig is om een specifieke conclusie te trekken. Bij 92% van de patiënten was de behandeling effectief. Zeventien van de 26 patiënten die behandeld werden met clobetasolpropionaat 0,05% zalf gingen over op een minder sterk werkend corticosteroid, de overige 8 patiënten stopten met behandeling. De follow-up duur liep uiteen van 2 maanden tot 15 jaar. In totaal rapporteerden 16 patiënten een relapse, waarvoor gedurende 3 maanden tot 7 jaar onderhoudstherapie plaatsvond met verschillende sterktes corticosteroiden. De totale duur van remissie was gemiddeld 3,6 jaar, maar heeft een grote range van 1 maand tot 10 jaar. Er werden geen bijwerkingen beschreven.

In de retrospectieve studie van Ismail *et al.* worden klinische kenmerken en behandelrespons van 26 meisjes met vulvaire lichen sclerosus beschreven. [Ismail 2019] De gemiddelde leeftijd bij diagnose was 8 jaar (range 3-17 jaar). Eén patiënt presenteerde zich met tevens extragenitale lichen sclerosus. De meest voorkomende symptomen bij presentatie waren jeuk en pijn en de klinische kenmerken waren bleekheid, atrofie en fissuren. Veel patiënten hadden urologische symptomen in de voorgeschiedenis. Alle patiënten werden 3 maanden behandeld. Er werd gestart met een emolliens en een zeer sterk werkend corticosteroid eenmaal daags gedurende 1 maand, gevolgd door een alternerend schema (om de dag) gedurende 1 maand en daarna tweemaal per week. Er werd niet beschreven welk corticosteroid werd gebruikt. Zeven patiënten (27%) bereikten geen controle van symptomen of hadden progressie van lichen sclerosus en gebruikten sterk of zeer sterk werkende corticosteroiden vaker dan tweemaal per week. De andere 19 patiënten (73%) vervolgden onderhoudsbehandeling met een sterk of zeer sterk werkend corticosteroid tweewekelijks of minder vaak met een emolliens.

In de case series van Patrizi *et al.* worden 15 meisjes (leeftijd 4-11 jaar) met anogenitale lichen sclerosus beschreven. [Patrizi 2010] Patiënten presenteerden zich met de volgende symptomen: pijn (n=12), jeuk (n=3), plasklachten (n=1) en geen symptomen (n=3). Ze werden behandeld met clobetasolpropionaat 0,05% zalf eenmaal daags voor de nacht. In het geval van remissie werd gedurende 4 weken om de twee nachten behandeld en daarna gedurende 8 weken tweemaal per week. Alle patiënten hadden remissie van lichen sclerosus na 2-16 weken. De gemiddelde follow-up was 4,7 jaar. Gedurende follow-up was er bij 9 patiënten sprake van relapse ongeveer 1 jaar na remissie. Bij 2 patiënten traden er >3 relapses per jaar op. Aan het eind van de studie (duur 8 jaar) hadden 2 patiënten lichen sclerosus plaques met jeuk en pijn en 3 patiënten hadden sclerosering. Er traden geen bijwerkingen op. Er werd niet beschreven wat er onder remissie en relapse werd verstaan.

Smith *et al.* beschrijven retrospectief resultaten van behandeling met clobetasolpropionaat 0,05% zalf bij 15 meisjes met vulvaire lichen sclerosus. [Smith 2001] Patiënten hadden bij begin van symptomen een leeftijd tussen 3-11 jaar (gemiddeld 5,7 jaar). Patiënten kregen een verschillend behandelingschema, afhankelijk van de ernst van de lichen sclerosus. Elf kinderen smeerden tweemaal daags gedurende 2 weken, daarna eenmaal daags gedurende 2 weken. Vier kinderen smeerden dagelijks gedurende 2 weken. Hierna werd afgebouwd naar triamcinolon 0,1% zalf tweemaal daags gedurende 2 weken en daarna eenmaal daags gedurende nog 2 weken. Indien nodig ontvingen patiënten hierna nog hydrocortison 2%. Significante verbetering werd gedefinieerd als subjectieve beschrijving van (bijna) compleet verdwijnen van de symptomen en indien onderzocht (bijna) complete remissie van vulvaire verschijnselen. Na behandeling met clobetasol (2-4 weken) trad significante verbetering op bij 14 patiënten (93%) binnen 4-7 weken. Follow-up was compleet voor 11 patiënten in totaal en duurde gemiddeld 2,2 jaar (range 1-6 jaar). Er waren gemiddeld 2,19 opvlammingen van lichen sclerosus per jaar van follow-up (95% CI 0,07-4,32) bij de 10 patiënten die een goede respons op clobetasol behandeling hadden. Eén patiënt had geen respons. Opvlammingen

werden behandeld met lokaal triamcinolon of hydrocortison. Bijwerkingen waren een superinfectie met een gist bij 1 patiënt en voorbijgaand erytheem in een andere patiënt.

Calcineurineremmers

Li *et al.* beschrijven het effect van tweemaal daags tacrolimuszalf 0,03% bij 14 meisjes met anogenitale lichen sclerosus (leeftijd 4-11 jaar) gedurende 16 weken. [Li 2013] Voorafgaand aan de studie waren 5 patiënten behandeld met dermatocorticosteroiden en 2 patiënten met anti-mycotische middelen. De behandelrespons werd gedefinieerd als compleet (>75% verbetering op klinische kenmerken en subjectieve symptomen), partieel (30%-75% verbetering) of geen respons (<30% verbetering). Na 8 weken hadden 5 patiënten (36%) een complete respons, 7 patiënten een partiële respons (50%) en 2 patiënten (14%) geen respons. Na 16 weken hadden 9 patiënten (64%) een complete respons, 5 patiënten (36%) een partiële respons en waren er geen patiënten zonder respons. Beschreven bijwerkingen waren voorbijgaande branderigheid en jeuk in het begin van de behandeling (n=5), bacteriële folliculitis na 20 weken (n=1) en hyperpigmentatie van de vulva na 6 maanden (n=1).

Mazzilli *et al.* beschrijven in een case series 10 meisjes met vulvaire lichen sclerosus die gedurende 6 weken tevens behandeld werden met tweemaal daags tacrolimus zalf 0,03% in combinatie met een emolliens. [Mazzilli 2018] Volgens de auteurs verdween jeuk en branderigheid volledig na 2 weken. De laesies kwamen na 1 week in remissie, met enkele rest-milia. Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd. Het is niet bekend hoe de resultaten werden gemeten.

Corticosteroiden en calcineurineremmers

Anderson *et al.* beschrijven een retrospectieve case series van 14 meisjes met lichen sclerosus met een leeftijd tussen 2 en 10 jaar. [Anderson 2016] Patiënten werden eerst behandeld met tweemaal daags clobetasolpropionaat 0,05% zalf totdat symptomen en klinische verschijnselen verdwenen ('clearance'). Hierna werd de dosis afgebouwd naar clobetasol tweemaal daags in het weekend en werd gestart met tacrolimus 0,1% zalf eenmaal daags gedurende maandag t/m vrijdag. Als symptomen en verschijnselen uitbleven werd clobetasol verder afgebouwd naar eenmaal daags in het weekend. In totaal hadden 13 patiënten (93%) complete verbetering en één patiënt (7%) had ten minste 75% verbetering. De tijd voordat 75% verbetering optrad was 2-6 weken (gemiddeld 12,3 weken) en de tijd tot complete verbetering varieerde van 4 tot 156 weken (gemiddeld 43,1 weken). Er werd niet gerapporteerd of er naar bijwerkingen werd gekeken. De behandelduur van de verschillende patiënten was variabel. Het is niet duidelijk hoe lang patiënten met de behandeling met tacrolimus zalf doorgingen.

Overige overwegingen

Er werden enkel niet-vergelijkende observationele studies gevonden over behandeling met corticosteroiden bij meisjes met lichen sclerosus. De kwaliteit van bewijs is zeer laag. De manier van resultaten rapporteren was verschillend tussen de verschillende studies. De follow-up duur was erg wisselend tussen de verschillende studies en met name in de retrospectieve studies uiteenlopend. (2 maanden – 15 jaar). Hierdoor is het lastig om een eenduidige conclusie te trekken. De meest voorkomende behandeling in de beschreven studies is clobetasolpropionaat 0,05%, echter de behandelduur is wisselend tussen de studies. [Casey 2015, Cooper 2004, Focseanu 2013, Patrizi 2010, Smith 2001] Ook andere minder sterk werkende corticosteroiden werden gebruikt. In sommige studies werd niet duidelijk beschreven hoe lang patiënten werden behandeld. Vaak werden patiënten tussentijds behandeld voor opvlammingen van lichen sclerosus of gingen patiënten door met een onderhoudsbehandeling of zo nodig behandeling. Zie voor advies over corticosteroiden gebruik bij kinderen de NVDV leidraad Dermatocorticosteroiden 2019.

Er werden twee studies gevonden die het effect van tacrolimus 0,03% zalf beschrijven [Li 2013, Mazzilli 2018], en één studie waarin patiënten eerst werden behandeld met

clobetasolpropionaat 0,05% en daarna met tacrolimus 0,1% zalf. [Anderson 2016] Vanwege de studieopzet en het lage aantal patiënten is de kwaliteit van bewijs zeer laag. De farmacokinetische eigenschappen van tacrolimus na topicale toepassing zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen, met minimale systeemblootstelling en geen bewijs van accumulatie [SmPC Protopic]. De incidentie van bijwerkingen lijkt niet toe te nemen bij langdurig gebruik en minder dan 5% van de kinderen stopt met behandeling wegens bijwerkingen. Uit studies naar het effect van calcineurineremmers op de afweer van kinderen lijkt te blijken dat calcineurineremmers geen invloed hebben op het vermogen van kinderen om een immuunrespons in gang te zetten bij infecties. [Hanna 2019]

Aanbevelingen

Behandelaar

Kinderen met LS dienen bij voorkeur behandeld te worden door een dermatoloog of gynaecoloog met expertise op het gebied van lichen sclerosus bij kinderen. Overweeg bij complexe problematiek of twijfel laagdrempelig consultatie met een kinderdermatoloog, en/of kinderarts en/of kindergynaecoloog en/of kinderuroloog.

Setting

Laat de beoordeling en behandeling van een kind met LS plaats vinden in een kindvriendelijke omgeving in aanwezigheid van een vertrouwde verzorger, waarbij het kind zoveel mogelijk wordt betrokken bij het consult.

Emollientia

Wij bevelen gebruik van indifferente middelen meerdere malen per dag aan voor kinderen met LS als essentieel onderdeel van de behandeling, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben boven crèmes. Van belang is te benadrukken dat er ruim en vaak gesmeerd mag worden.

Lokale corticosteroiden

Wij bevelen, naast een emollients, sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkende corticosteroiden aan als eerste keus behandeling voor kinderen met LS, waarbij zalven bij anogenitale LS de sterke voorkeur hebben boven crèmes. De keuze voor de sterkte van het middel is afhankelijk van de ernst van de afwijkingen en leeftijd van de patiënt. Overweeg te starten met éénmaal daagse applicatie gedurende 4 weken en vervolgens af te bouwen naar een intermitterend schema op geleide van de klachten en klinische verschijnselen. Van belang is te benadrukken dat alleen het aangedane gebied ingesmeerd dient te worden.

Onderhoudsbehandeling

Wij bevelen bij kinderen met anogenitale LS, net als bij volwassenen, onderhoudsbehandeling aan van 1-4 keer per week met sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkende lokale corticosteroiden naast het gebruik van indifferente middelen meerdere malen per dag, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben.

Tacrolimus

Overweeg behandeling met tacrolimus 0,03-0,1% zalf in plaats van lokale corticosteroiden als onderhoudsbehandeling.

Follow-up

Wij adviseren kinderen met lichen sclerosus tot na de puberteit ieder geval jaarlijks te vervolgen. Daarna kan de frequentie van controle afhankelijk van de activiteit van de ziekte worden bepaald.

Jongens met lichen sclerosus

Er werd één gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie geïncludeerd. [Kiss 2001] Deze studie werd reeds in de richtlijn 2012 beschreven in het hoofdstuk lokale therapie. De

studie wordt hieronder middels de GRADE methode uitgewerkt. Zie voor karakteristieken van de studie en risico op bias beoordeling bijlage 4 en 5 en Summary of Findings Table bijlage 6 voor een samenvatting van resultaten en kwaliteit van bewijs.

Mometasonfuroaat 0,05% zalf versus placebo

Kiss *et al.* behandelden in een placebo-gecontroleerde trial 40 jongens met een leeftijd tussen 5 en 15 jaar met balanitis xerotica obliterans met mometasonfuroaat 0,05% zalf, dan wel placebozalf (vehikel) gedurende 5 weken. [Kiss 2001] Uiteindelijk kregen 17 jongens mometasonfuroaat zalf en 16 placebo. Circumcisie volgde bij alle patiënten. Er werd een totale klinische score bij baseline en na 5 weken behandelen afgenomen en bijwerkingen werden bijgehouden. De auteurs beschrijven niet hoe de klinische score werd gemeten. Er werd niet beschreven hoe randomisatie en blinding werden uitgevoerd en gewaarborgd.

Verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars aan het eind van de studie

Na 5 weken behandeling hadden 7 patiënten (41%) in de mometasongroep verbetering van de aandoening. Bij 10 patiënten trad geen verbetering op. De totale klinische score daalde van 3,35 ($\pm 0,15$) tot 2,94 ($\pm 0,18$). In de placebogroep verslechterde het klinisch beeld bij 5 patiënten (31%) en bij 11 patiënten trad er geen verandering op. De totale klinische score daalde van 3,00 ($\pm 0,20$) tot 3,38 ($\pm 0,20$). Kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (methode van randomisatie en blinding werd niet omschreven), voor indirectheid vanwege een korte follow-up periode en voor imprecisie vanwege het ontbreken van informatie over de beschreven uitkomstmaat.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er traden geen bijwerkingen op gedurende de studie. De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er werd afgewaardeerd voor risico op bias (methode van randomisatie en blinding werd niet omschreven) en tweemaal voor indirectheid (te korte periode voor het optreden van bijwerkingen).

Duur van remissie

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

Conclusies - GRADE

Mometasonfuroaat 0,05% zalf versus placebo

Ze er laag	<p>Uitkomstmaat: verandering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars aan het eind van de studie</p> <p>Mometasonfuroaat 0,05% zalf zou een kleine verbetering in ernst van lichen sclerosus volgens behandelaars kunnen geven na 5 weken maar we zijn erg onzeker.</p> <p><i>Kiss 2001</i></p>
Ze er laag	<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>We zijn onzeker over de proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende 5 weken behandeling met mometasonfuroaat 0,05% zalf.</p> <p><i>Kiss 2001</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: duur van remissie</p>

Er zijn geen data bekend.

Observationele studies

Er werd één observationele studie over jongens met lichen sclerosus geïnccludeerd. Vincent *et al.* beschrijven een ongecontroleerde studie met 56 jongens (gemiddelde leeftijd 8,9 jaar, range 3-15) met balanitis xerotica obliterans van de voorhuid. [Vincent 2005] Gedurende 3 maanden vond driemaal daagse behandeling met lokale corticosteroiden plaats. Er werd behandeld met alleen hydrocortison 2,5% (n=18), of met Tri-Adcortyl (triamcinolone acetonide 0,1%, neomycin 0,25%, gramicidin 0,025%, nystatin 100,000U/g) als er sprake was van infectie (n=3) en in de meeste gevallen werden beide middelen per week afgewisseld (n=29). Uitkomstmaten worden echter voor alle patiënten samen gerapporteerd. Na 3 maanden behandelen hadden 10 patiënten (18%) complete klinische resolutie. Zeven patiënten (12%) hadden een substantiële verbetering welke na verdere behandeling met betamethason of betamethason afgewisseld met hydrocortison compleet verbeterde. Een meerderheid van de patiënten had geen verbetering (n=29; 52%) en 10 patiënten (18%) hadden minimale verbetering. Deze patiënten ondergingen een operatieve ingreep. Het was niet duidelijk of patiënten voorafgaand aan de studie behandeld werden.

Overige overwegingen

De overall kwaliteit van bewijs voor behandeling met mometasonfuroaat 0,05% zalf bij jongens met lichen sclerosus is zeer laag. [Kiss 2001] Behandeling vond plaats gedurende 5 weken waarna alle patiënten circumcisie ondergingen. In de geïnccludeerde observationele studie werden de meeste patiënten naast hydrocortison met Tri-Adcortyl behandeld en eventueel na 3 maanden met betamethason crème. [Vincent 2005] De resultaten werden voor alle patiënten samen weergegeven. Hierdoor is het effect van elk preparaat niet in te schatten.

Aanbevelingen

Overweeg bij onvoldoende behandelrespons en/of matig tot ernstige phimosis de patiënt te verwijzen naar een uroloog voor chirurgische behandeling (zie hoofdstuk 'chirurgische behandeling').

Na chirurgische behandeling is follow-up bij een dermatoloog geïndiceerd. Na urethra chirurgie dient ook follow-up bij een uroloog plaats te vinden.

Het is niet bekend in bij hoeveel procent van de patiënten circumcisie curatief is. Bij twijfel bevelen wij onderhoudstherapie aan met een sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkende corticosteroid zalf naast het gebruik van een emolliens.

Bij circumcisie vanwege een phimosis wordt histologisch onderzoek aanbevolen

Literatuur

- Adams JA, Farst KJ, Kellogg ND. Interpretation of Medical Findings in Suspected Child Sexual Abuse: An Update for 2018. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018 Jun;31(3):225-231.
- Anderson K, Ascanio NM, Kinney MA, Krowchuk DP, Jorizzo JL. A retrospective analysis of pediatric patients with lichen sclerosus treated with a standard protocol of class I topical corticosteroid and topical calcineurin inhibitor, *Journal of Dermatological Treatment* 2016;27:1,64-66.
- Balakirski G, Grothaus J, Altengarten J, Ott H. Paediatric lichen sclerosus: a systematic review of 4516 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Jan;182(1):231-233.
- Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Burns DA. Lichen sclerosus. *Arch of Dis in Childhood* 1989;64:1204-1206
- Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Burns DA. Lichen sclerosus et atrophicus a review of 15 cases in young girls. *Clinical and Experimental Dermatology* 1991;16:14-17.

- Casey GA, Cooper SM, Powell JJ. Treatment of vulvar lichen sclerosus with topical corticosteroids in children: a study of 72 children. *Clinical and Experimental Dermatology* 2015;40:289–292.
- Cooper SM, Gao X-H, Powell JJ, Wojnarowska F. Does Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus Influence Its Prognosis? *Arch Dermatol.* 2004;140:702-706.
- Focseneanu MA, Gupta M, Squires KC, Bayliss SJ, Berk D, Merritt DF. The Course of Lichen Sclerosus Diagnosed Prior to Puberty. *Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:153-155.
- 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. *Journal of Pediatric Surgery* 53 (2018) 2225–2227.
- Hanna S, Zip C, Shear NH. What Is the Risk of Harm Associated With Topical Calcineurin Inhibitors? *J Cutan Med Surg.* 2019 Sep/Oct;23(4_suppl):19S-26S.
- Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10 (Suppl 1).
- Ismail D, Owen CM. Paediatric vulval lichen sclerosus: a retrospective study. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(7):753-758.
- Kiss A, Csontai A, Pirót L et al. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J Urol.* 2001;165:219-20.
- Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *British Journal of Dermatology* 2018;178:839–853.
- Li Y, Xiao Y, Wang H, Li H, Luo X. Low-concentration topical tacrolimus for the treatment of anogenital lichen sclerosus in childhood: maintenance treatment to reduce recurrence. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013 Aug;26(4):239-42.
- Maronn ML, Esterly NB. Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosus in children. *Paediatrics* 2005;1115:e230-e232.
- Mazzilli S, Diluvio L, Di Prete M, Rossi P, Orlandi A, Bianchi L, Campione E. Tacrolimus 0.03% ointment for treatment of paediatric lichen sclerosus: a case series and literature review. *Journal of International Medical Research* 2018;46(9):3724–3728.
- Morrel B, van Eersel R, Burger CW, Bramer WM, ten Kate-Booij MJ, van der Avoort IAM, Pasmans SGMA. The long-term clinical consequences of juvenile vulvar lichen sclerosus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82(2):469-477.
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Richtlijn Diagnostiek bij (een vermoeden van) Seksueel Misbruik bij kinderen. Utrecht: NVK, 2016. Online beschikbaar op www.nvk.nl Laatst geraadpleegd op 11-05-2020.
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU). Richtlijn Behandeling Voorhuidpathologie. Utrecht: NVU, 2019. Online beschikbaar op www.nvu.nl. Laatst geraadpleegd op 11-05-2020.
- Oranje AP, Aarsen RSR, Bilo RAC, Swarte RMC, Hack WWM, Hoogenband van den HM. Lichen sclerosus et atrophicus als oorzaak van genitale afwijkingen bij een meisje. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1998;142:544
- Patrizi A, Gurioli C, Medri M, Neri I. Childhood lichen sclerosus: a long term follow-up. *Pediatr Dermatol.* 2010;27(1):101-3.
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosus and sexual abuse are not mutually exclusive diagnoses. *BMJ* 2000;320:311.
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med.* 2002 Sep;47(9):706-9.
- Smith YR, Quint EH. Clobetasol Propionate in the Treatment of Premenarchal Vulvar Lichen Sclerosus. *Obstet Gynecol* 2001;98:588–91.
- Vincent MV, MacKinnon E. The response of clinical balanitis xerotica obliterans to the application of topical steroid-based creams. *Journal of Pediatric Surgery* 2005;40:709–712.
- Warrington SA, de San Lazaro C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. *Arch Dis Child* 1996; 75:512–16.
- Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013. Laatst geraadpleegd 20-08-2019 via http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Wood PL, Bevan T. Child sexual abuse enquiries and unrecognised vulval lichen sclerosus et atrophicus. *BMJ* 1999;319:899-900.

Kwaliteit van leven (2020)

Inleiding

Anogenitale lichen sclerosus (LS) beïnvloedt de kwaliteit van leven en het seksueel functioneren. [Nieuwenhof 2010, Lansdorp 2013, Shasi 2010, Haefner 2014, Kohn 2018] Het is daarom belangrijk dat de behandelend arts niet alleen uitleg geeft, maar ook actief navraag doet naar seksuele problemen. [Kohn 2018] In dit hoofdstuk wordt de invloed van LS op kwaliteit van leven inclusief het seksueel functioneren beschreven.

Methoden (zoeken en selecteren)

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. Zie voor de zoekstrategie bijlage 2. Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze. Voor dit hoofdstuk werden studies geïnccludeerd die kwaliteit van leven en seksualiteit bij patiënten met LS beschrijven. Er zijn alleen studies in het Engels en Nederlands meegenomen. Selectie vond plaats door twee arts-onderzoekers (LvdS, MH). Kwaliteit van leven werd tevens meegenomen als belangrijke uitkomstmaat in de verschillende therapeutische hoofdstukken die met de GRADE-methode zijn uitgewerkt.

Er werden 12 studies geselecteerd op basis van titel/abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 9 studies geïnccludeerd. Na nalopen van referenties uit de geïnccludeerde studies en de richtlijn uit 2012 werden er nog 3 studies geïnccludeerd. Deze geïnccludeerde studies zijn observationeel en veelal beschrijvend van aard. Er worden daarom geen conclusies getrokken op basis van deze geïnccludeerde studies. De studies worden hieronder kort toegelicht.

Samenvatting van de literatuur

Meetinstrumenten

Kwaliteit van leven kan worden gemeten met generieke (met betrekking tot ziekte in het algemeen), dermatologie-specifieke en/of ziekte-specifieke (met betrekking tot een specifieke aandoening) instrumenten. Er zijn op dit moment geen LS specifieke gevalideerde vragenlijsten beschikbaar om kwaliteit van leven te meten. Generieke vragenlijsten zijn meer geschikt als aanvulling op dermatologie- of ziekte-specifieke vragenlijsten. Deze instrumenten bestaan uit vragenlijsten die betrekking hebben op fysieke, psychische en sociale domeinen van kwaliteit van leven. Het gebruik van dergelijke instrumenten resulteert in (één of meer) scores, die informatie geven over de impact van de ziekte op kwaliteit van leven.

De Dermatology Life Quality Index (DLQI) is een veelgebruikte dermatologie specifieke kwaliteit van leven vragenlijst. [Finlay 1994] De DLQI bevat tien vragen over de impact van een willekeurige huidaandoening op het leven van de patiënt op een schaal van 0 (totaal niet) tot 3 (zeer veel), de maximum totaalscore is 30. De Minimal Important Difference (MID) wordt geschat tussen 2,5-5. [Basra 2008, Basra 2015]

De Skindex-29 is tevens een dermatologie-specifieke vragenlijst om het effect van een huidaandoening op kwaliteit van leven te meten. [Chren 1996] Deze vragenlijst bestaat uit 29 vragen en uit drie domeinen: symptomen, emoties en functioneren. De score per domein is een gemiddelde van de scores (0-100) voor alle items. Hoe hoger de score, hoe lager de kwaliteit van leven. In de studies worden de scores verdeeld in drie groepen ter interpretatie: 'milde' (25–31), 'matige' (32–43) en 'ernstige' (44–100) impact op kwaliteit van leven. [Prinssen 2010, 2011]

Een andere, algemene vragenlijst voor kwaliteit van leven is de Short Form-12, bestaande uit 12 vragen over fysieke en mentale gezondheid. [Gandek 1998] Vragen worden beantwoord op een schaal van 2-6 punten, waarna er scores voor fysieke (PCS-12) en mentale (MCS-12) kwaliteit van leven kunnen worden berekend. Een verschil van 1 punt kan worden geïnterpreteerd als 1/10 SD.

Er worden twee vragenlijsten voor seksueel functioneren beschreven in de geselecteerde studies, de Female Sexual Functionality Index (FSF) en de Female Sexual Distress Scale (FSDS). Zowel de FSDS als de FSFI zijn gevalideerd voor de Nederlandse populatie. [Ter Kuile 2006] De FSFI is een 19-item vragenlijst om het seksueel functioneren bij vrouwen te meten. Er worden zes domeinen onderscheiden: verlangen, arousal, lubricatie, orgasme, tevredenheid/voldoening en pijn. [Rosen 2000] De score per domein wordt berekend door de score per item te vermenigvuldigen met de domeinfactor, met scores <3,9 punten per domein als afkapwaarde voor seksuele disfunctie. De totale score bestaat uit een opsomming van de verschillende domein scores, met 26,55 als afkapwaarde voor seksuele disfunctie. Hoe hoger de score, hoe beter het seksueel functioneren. [Wiegel 2005] Een andere vragenlijst voor seksueel functioneren bij vrouwen is de FSDS. [Derogatis 2008] De FSDS is een 12-item vragenlijst om onderscheid te maken tussen normaal seksueel functioneren en seksuele disfunctie. Elk item wordt gescoord middels een 5-puntsschaal (0=nooit van invloed op mijn seksueel functioneren, 4=altijd; totale score 0-48). Een score <15 wordt als normaal beschouwd. [Derogatis 2002]

Kwaliteit van leven

Er werden drie Nederlandse studies gevonden die kwaliteit van leven onderzochten in cohorten die geworven waren via de Nederlandse patiëntenvereniging. [van de Nieuwenhof 2010, Lansdorp 2013 en van Cranenburgh 2017] Mogelijk is er overlap in de geïncludeerde patiënten.

Van de Nieuwenhof *et al.* onderzochten de kwaliteit van leven en seksueel functioneren in 215 vrouwen met LS, geworven via de Nederlandse patiëntenvereniging. [van de Nieuwenhof 2010] Kwaliteit van leven werd gemeten middels de DLQI en seksueel functioneren middels de FSFI en de FSDS. Er werd een controlegroep samengesteld uit gezonde vriendinnen van de deelnemers (n=61). De gemiddelde DLQI score van patiënten met LS (n=212 die de vragenlijst invulden) was 11,92 (SD 6,18), wat overeenkomt met een groot effect op kwaliteit van leven. [Basra 2008] Met name de score voor seksuele problemen was hoog. Een regressiemodel liet zien dat DLQI seksueel disfunctioneren significant voorspelde, dus patiënten die een grote impact op kwaliteit van leven ervaren hebben meer seksuele problemen.

Lansdorp *et al.* voerden een cross-sectionele studie uit naar kwaliteit van leven bij 262 Nederlandse vrouwen met LS, tevens geworven via de patiëntenvereniging. [Lansdorp 2013] Gebruikte meetinstrumenten waren Skindex-29 en de SF-12. De gemiddelde tijd tot diagnose was 4,9 jaar (SD 7,1). De meeste vrouwen hadden tenminste twee symptomen, waarvan jeuk het meest vaak voorkwam (65%), gevolgd door dyspareunie (55%) en fusie van de labia (54%). De gemiddelde totale Skindex-29 score was 38,4 (SD 17,2), wat overeenkomt met een matige impact op kwaliteit van leven. Voor de verschillende domeinen waren de scores 46,8 (SD 19) voor symptomen, 38,2 (SD 20,2) voor emoties en 33,6 (SD 19,3) voor functioneren. SF-12 scores werden vergeleken met cijfers van de normale Nederlandse populatie van het centraal bureau voor de statistiek (CBS). De gemiddelde score voor patiënten met LS was 47,7 (SD 10,5) voor de PCS-12 vergeleken met 49,3 voor de normale populatie. Voor de MCS-12 was de score 48,5 (SD 12,8) voor patiënten met LS vergeleken met 53,3 voor de normale populatie. Er was geen informatie over de sample size bekend vanuit de CBS gegevens.

In de Nederlandse studie van Van Cranenburgh *et al.* wordt patiënttevredenheid met de behandeling en kwaliteit van leven beschreven bij 303 patiënten met LS (n=294 (97% vrouwen), tevens geworven via Stichting LS (patiëntenvereniging). [Van Cranenburgh 2017] Kwaliteit van leven werd gemeten middels de Skindex-29 en tevredenheid met een zelf ontwikkelde vragenlijst. De vragenlijst bestond uit 9 vragen over globale tevredenheid, effectiviteit, veiligheid, gemak van de behandeling, arts-patiënt communicatie, organisatie van behandeling en informatie, die beantwoord werden met een 5-puntsschaal (0=zeer ontevreden, 4=zeer tevreden). De meeste patiënten werden behandeld met clobetasol propionaat (n=178) en/of emolliens (n=130). Meer dan een derde van de patiënten (range 34,7-38,9%) had een ernstig beperkte kwaliteit van leven op alle domeinen. Patiënten die behandeld werden waren matig tevreden met hun behandeling (n=265, 87,5%), waarvan 58 patiënten ontevreden waren met de effectiviteit van hun behandeling. Uit een multipel lineair regressiemodel bleek dat het kwaliteit van leven domein 'emoties' en ernstigere ziekte-ernst geassocieerd waren met lagere tevredenheid met de behandeling. Eén derde van de patiënten gaf ernstige beperkingen aan op alle kwaliteit van leven domeinen (range 34,7-38,9%).

Schwegler *et al.* beschrijven een retrospectieve studie met 96 geïncludeerde vrouwen met LS die werden behandeld met clobetasol propionaat 0,05% zalf (tweemaal daags tijdens de eerste maand en eenmaal daags tijdens de tweede en derde maand). [Schwegler 2011] In totaal vulden 48 vrouwen de Skindex-29 vragenlijst toegespitst op vulvaire aandoeningen in. [Ponte 2009] De gemiddelde scores waren 3,07 (SD 2,6) voor emoties, 1,97 (SD 1,9) voor functioneren en 3,23 (SD 2,1) voor symptomen. De hoogste scores binnen het domein symptomen werden gerapporteerd voor pijn/gevoeligheid en jeuk.

Lagerstedt *et al.* beschrijven in hun studie de achtergrond en het beloop van LS bij 44 meisjes. Hiervoor vroegen ze de deelnemers een uitgebreide vragenlijst in te vullen. Op de vraag of LS voor een verminderde kwaliteit van leven zorgde gaven 9 van de 15 meisjes aan dat dit het geval was. [Lagerstedt 2013]

Seksualiteit

In de boven genoemde studie van van de Nieuwenhof *et al.* werd naast kwaliteit van leven ook seksueel functioneren gemeten bij 215 patiënten met LS. [van de Nieuwenhof 2018] De FSFI score was gemiddeld 18,79 (SD 7,95) bij patiënten (n=187) vergeleken met 27,43 (SD 4,03) in de controlegroep ($p < 0,001$). Patiënten scoorden lager op alle domeinen. De gemiddelde FSDS score was 26,08 (SD 11,81) voor patiënten met LS (n=206) vergeleken met 9,97 (SD 8,26) in de controlegroep ($p < 0,001$). Beide scores indiceren seksuele disfunctie bij patiënten met LS.

In het conference abstract van Kohn *et al.* wordt een cross-sectionele studie met 332 vrouwen met vulvaire LS beschreven. [Kohn 2018] De vrouwen bezochten verschillende klinieken: 65% vulvopoli, 26% gynaecologie en 8% dermatologie. Navraag naar seksueel functioneren gebeurde bij 93% van de patiënten op de vulvopoli, 29% van de patiënten bij de gynaecoloog en 0 patiënten bij de dermatoloog. In totaal waren bij intake 139 vrouwen (42%) seksueel niet actief vanwege pijn. Van deze groep werd 40% (n=56) wel seksueel actief na behandeling met topicale steroïden gedurende een onbekende duur. Er werd niet beschreven wat er onder seksueel actief zijn werd verstaan.

In de case control studie van Haefner *et al.* worden drie groepen vrouwen (leeftijd 18-45 jaar) vergeleken: n=197 met anogenitale LS versus twee controlegroepen (n=95 asymptomatische gezonde vrouwen en n=43 met vulvovaginale candidiasis). [Haefner 2014] Er werd gekeken naar seksuele disfunctie middels patiënt gerapporteerde uitkomsten pijn, type en frequentie van seksuele activiteit en tevredenheid met seksuele activiteit. Pijn werd gemeten middels de McGill pijnschaal. Tevredenheid met seksuele activiteit werd gecategoriseerd als 'nooit of

zelden tevreden' of 'soms of meestal tevreden'. Verder werden interesse in seks en mate van belangrijkheid van vaginale seksuele activiteit gemeten middels een 5-puntsschaal (hoger is beter). In totaal hadden 150 patiënten met LS (76,1%) vulvaire pijn. Patiënten met LS hadden minder vaak seksuele activiteit vergeleken met de controlegroepen. Het aantal patiënten dat vaginale seksuele activiteit belangrijk vindt was gelijk over de groepen, echter rapporteerden seksueel actieve vrouwen met LS minder vaak vaginale coïtus te hebben dan gezonde vrouwen (n=106 (71,6%) vs. n=73 (89%); p=0,003). Vergeleken met gezonde vrouwen waren vrouwen met LS vaker "nooit of zelden" tevreden met seksuele activiteit (n=35 (23,7%) vs. n=0; p<0,0001). Vrouwen met LS met interesse in seksuele activiteit vonden de kwaliteit van de seksuele activiteit vaker niet bevredigend vergeleken met gezonde vrouwen (n=18 (9,1%) vs. n=0; p<0,001). Verder vonden er meer vrouwen met LS vaginale seks belangrijk maar was de kwaliteit ervan niet bevredigend vergeleken met gezonde vrouwen (n=30 (15,3%) vs. n=0; p<0,0001). Opvallend was het aantal patiënten met een vaste relatie hoger in de LS groep vergeleken met de groep gezonde vrouwen (n=155 (78,7%) vs. n=52 (54,7%)).

De studie van Burrows *et al.* is een subanalyse van de studie van Goldstein *et al.* uit het hoofdstuk Lokale therapie, zie blz. 32. [Burrows 2011, Goldstein 2011] In deze dubbelblinde studie werd het effect bestudeerd van pimecrolimuscrème 1% tweemaal daags versus clobetasol propionaat 0,05% zalf eenmaal daags bij 38 vrouwen met vulvaire LS gedurende 12 weken. [Goldstein 2011] In de studie van Burrows *et al.* worden veranderingen in seksueel functioneren met behulp van de Female Sexual Distress Scale (FSDS) gemeten na 12 weken behandeling. Na behandeling met pimecrolimus was de FSDS met 6 punten gedaald (27 voor behandeling vs. 21 na behandeling; p=0,001). In de clobetasolgroep nam de FSDS af met 14 punten (29 voor behandeling vs. 15 na behandeling; p=0,001). Het verschil tussen beide groepen was statistisch niet significant (p=0,391).

Shasi *et al.* keken retrospectief naar psychologische en psychiatrische effecten van LS bij 26 patiënten, waarvan 16 mannen (61,5%) en 9 vrouwen (34,6%) en één niet geclassificeerde patiënt. [Shasi 2010] De patiënten werden geselecteerd in een soa-kliniek. Er werden vragenlijsten afgenomen. In totaal was 19% van de patiënten met LS bang voor besmetting van de partner, waarvan 15,5% nog steeds na counseling. 27% had een verminderd libido vanwege cosmetische afwijkingen door LS. Van alle patiënten waren er 3 geopereerd: n=1 meatotomie, n=1 circumcisie met urethroplastiek en n=1 partiële vulvectomie. Geen van de operaties had permanente psychologische schade aangericht, hoewel niet werd omschreven wat hieronder werd verstaan. Verder gaf 58% aan dat LS matig-ernstige angst had veroorzaakt en 27% dat LS een depressie had veroorzaakt; 14% vond dat ze niet genoeg was voorgelicht over de mogelijke maligne ontaarding van LS, 19% had slaapproblemen, 11,5% vond dat LS hun leefstijl beïnvloedde, 69% maakte zich zorgen over LS en 23% was gestrest, 11,5% had zorgen over het starten van een nieuwe relatie. Er werd niet omschreven op welk moment de klachten werden gemeten.

In de studie van Skrzypulec *et al.* wordt gekeken naar seksuele functies en depressieve symptomen na fotodynamische therapie (PDT) bij 37 postmenopauzale vrouwen met vulvaire LS. Seksuele functies werden gemeten middels de Female Sexual Function Index (FSFI) en depressieve symptomen met de Beck Depression Inventory (BDI). De FSFI is een 19-item vragenlijst, waarbij een totale score van 26,55 als afkapwaarde voor seksuele stoornis werd gebruikt en scores <3,9 punten per domein als afkapwaarde voor seksuele disfunctie. De BDI scores werden geïnterpreteerd als minimale (0-11), milde (12-26), matige (27-49) en ernstige (50-62) depressie. Voorafgaand aan behandeling was de BDI mediaan 12 (IQR 8-21). De onderzoekers rapporteren dat 48,7% van de patiënten depressieve symptomen had. De FSFI was voor behandeling mediaan 21,6 (IQR 4,9-25,1). De scores per domein waren als volgt: mediaan 1,8 (IQR 1,2-3,6) voor verlangen/zin, 2,4 (IQR 1,2-3,6) voor arousal, 3,9 (IQR 0-4,8) voor lubricatie, 3,6 (IQR 0-5,2) voor orgasme, 3,6 (IQR 0,8-4,8) voor tevredenheid en 4 (IQR 2-4,8) voor pijn. De scores voor arousal, lubricatie en orgasme

verslechterden significant na PDT. Het aantal patiënten met klinisch significante seksuele disfunctie (totale score FSFI <26,55 en/of alle domeinen <3,9) veranderde niet na behandeling, behalve het aantal patiënten met lubricatie stoornissen (68,57% na behandeling vs. 40% voor behandeling; $p < 0,015$). De BDI verbeterde significant na PDT. Er werd niet beschreven of patiënten voorafgaand aan PDT andere behandelingen hadden gehad.

Zwangerschap en LS

Nguyen *et al.* beschrijven in een retrospectieve studie het beloop van 33 zwangerschappen bij 29 patiënten met LS. [Nguyen 2018] Van de 33 zwangerschappen hadden er 12 patiënten (36%) milde LS, 11 patiënten (33%) matig ernstige LS, 8 patiënten (24%) ernstige LS en 2 (6%) zeer ernstige LS op basis van een visuele klinische schaal. Alle patiënten gebruikten lokale corticosteroïden gedurende de zwangerschap in een zelfde wekelijkse dosering als voor de zwangerschap. Gebruikte middelen waren hydrocortison 1%, methylprednisolon aceponaat 0,1%, betamethason dipropionaat 0,05%, betamethason dipropionaat 0,05% in een geoptimaliseerd vehikel en clobetasol propionaat 0,05%. Therapietrouw werd beoordeeld middels een 5-punts Likert schaal waarbij 'altijd/meestal opvolgen van behandeling' als therapietrouw werd beschouwd. 27 zwangerschappen (82%) resulteerden in een spontane vaginale bevalling, 2 met vaginale kunstverlossing en 4 sectio's. Eén sectio werd verricht vanwege ernstige vulvaire LS bij een niet-therapietrouwe patiënt. Volgens de auteurs ontstond er als complicatie in één perineaal litteken LS. Therapietrouw steeg gedurende de zwangerschap van 69% naar 76% en daalde in de postpartum periode naar 60%.

De studie van Trokoudes *et al.* uit 2019 beschrijft het beloop van 36 zwangerschappen bij 22 patiënten met LS. [Trokoudes 2019] Zestien patiënten (72,7%) hadden architectuurveranderingen, waarvan complete resorptie van de labia minora bij 12 patiënten, partiële resorptie bij 3 patiënten en vernauwing van de introïtus bij 11 patiënten. Alle patiënten gebruikten clobetasol propionaat 0,05% zalf, 45% van de patiënten verlaagden hun dosis gedurende de zwangerschap. Er trad geen verergering van LS op tijdens zwangerschap. Eén patiënt rapporteerde toename van symptomen postpartum. In totaal vonden er 33 vaginale bevallingen plaats en 3 sectio's vanwege het niet vorderen van de baring. Er traden 14 perineumrupturen op, waarvan 13 eerstegraads en 1 derdegraads. De derdegraads ruptuur trad op bij een patiënte die niet werd behandeld voor LS gedurende haar eerste zwangerschap. Er werden 9 episiotomieën uitgevoerd. Volgens de auteurs is dit niet vaker dan in de normale Britse populatie. Er ontstond geen LS in obstetrische littekens.

Overige overwegingen

Lichen sclerosus heeft impact op de kwaliteit van leven en op het seksueel functioneren. De geïnccludeerde studies gaan voor het overgrote merendeel over vrouwen. De werkgroep is echter van mening dat ook bij mannen aandacht aan seksualiteit en kwaliteit van leven moet worden besteed. Een ingang voor het gesprek over seksualiteit bij elke mannelijke en vrouwelijke patiënt met anogenitale LS bieden de volgende vier vragen:

- Zijn er dingen die u wilt vragen of bespreken?
- Bent u seksueel actief?
- Bent u daar tevreden over?
- Heeft u een (vaste) partner? Heeft uw partner vragen/zorgen?

Zie voor aandachtspunten bij voorlichting en begeleiding het hoofdstuk op **blz. 95**.

Er zijn op dit moment geen LS specifieke gevalideerde vragenlijsten beschikbaar om kwaliteit van leven te meten en de gebruikte meetinstrumenten in de verschillende studies waren verschillend. In de praktijk kunnen dermatologie specifieke vragenlijsten gebruikt worden en de patiënt moet worden gevraagd naar de kwaliteit van leven. Dit kan door expliciet te vragen naar tevredenheid over de behandeling, sociaal en professioneel functioneren, algemeen psychisch welbevinden en seksueel functioneren.

Op dit moment zijn er geen studies gevonden waarin specifiek is gekeken naar het effect van psychologische ondersteuning bij patiënten met LS. Gezien de impact van LS op de kwaliteit van leven en het seksueel functioneren, is de werkgroep van mening dat patiënt moeten worden voorgelicht over de mogelijkheid van begeleiding/behandeling door gezondheidszorgpsycholoog, seksuoloog NVVS en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut. Zie ook het hoofdstuk 'Voorlichting en begeleiding'.

Aanbevelingen

Vraag gericht naar de kwaliteit van leven bij patiënten met LS en naar het seksueel functioneren door te vragen naar bijvoorbeeld seksuele activiteit en vragen of problemen op het gebied van seksualiteit.

Literatuur

- Basra MK, Fenech R, Gatt RM, et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159:997-1035.
- Basra MK, Salek MS, Camilleri L, et al. Determining the minimal important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Br J Dermatol* 2015;230:27-33.
- Burrows LJ et al. The treatment of vulvar lichen sclerosus and female sexual dysfunction. *Journal of Sexual Medicine* 2011;8(1):219-222.
- Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM et al. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol* 1996; 107:707–13.
- Derogatis L, Clayton A, Lewis-D'Agostino D, Wunderlich G, Fu Y. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* 2008;5:357–364.
- Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther* 2002;28:317–330.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210–216.
- Gandek B, Ware JE, Aaronson NK et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51:1171–8.
- Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, et al. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;64(6):e99-e104.
- Haefner HK et al. The Impact of Vulvar Lichen Sclerosus on Sexual Dysfunction. *Journal of Women's Health* 2014;23(9):765-770.
- Lagerstedt M, Karvinen K, Joki-Erkkilä M, Huotari-Orava R, Snellman E, Laasanen S. Childhood Lichen Sclerosus—A Challenge for Clinicians. *Pediatr Dermatol*. Jul-Aug 2013;30(4):444-50.
- Lansdorp CA al. Quality of life in Dutch women with lichen sclerosus. *British Journal of Dermatology* 2013;168(4):787-793.
- Nguyen Y et al. Lichen sclerosus in pregnancy: A review of 33 cases. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2018;58(6):686-689.
- Ponte M, Klemperer E, Sahay A, Chren MM. Effects of vulvodynia on quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:70–76.
- Prinsen CA, Lindeboom R, Sprangers MA et al. Health-related quality of life assessment in dermatology: interpretation of Skindex-29 scores using patient-based anchors. *J Invest Dermatol* 2010; 130:1318–22.
- Prinsen CA, Lindeboom R, de Korte J. Interpretation of Skindex-29 scores: cutoffs for mild, moderate, and severe impairment of health-related quality of life. *J Invest Dermatol* 2011; 131:1945–7.
- Rosen R, Brown C, Heiman J et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Seks Marital Ther* 2000;26:191–208.

- Shasi PB et al. Psychological and psychiatric morbidity in lichen sclerosus in a cohort recruited from a genitourinary medicine clinic. *International Journal of STD and AIDS* 2010;21(1):17-18.
- Skrzypulec V, Olejek A, Drosdzol A, Nowosielski K et al. Sexual functions and depressive symptoms after photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women from the Upper Silesian region of Poland. *J Sex Med* 2009;6:3395–3400.
- Ter Kuile MM, Brauer M, Laan E. The Female Sexual Function Index (FSFI) and the Female Sexual Distress Scale (FSDS): psychometric properties within a Dutch population. *J Sex Marital Ther* 2006;32:289–304.
- Trokoudes D, Lewis FM. Lichen sclerosus – the course during pregnancy and effect on delivery. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jul 8. doi: 10.1111/jdv.15788. [Epub ahead of print]
- Van Cranenburgh OD et al. Patients with lichen sclerosus experience moderate satisfaction with treatment and impairment of quality of life: results of a cross-sectional study. *British Journal of Dermatology* 2017;176(6):1508-1515.
- Van De Nieuwenhof HP, Meeuwis KAP, Nieboer TE, Vereer MCM, Massuger LFAG, De Hullu JA. The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual functioning. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 2010; Dec;31(4):279-84.
- Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005;31:1–20.

Voorlichting en begeleiding (2020)

Voorlichting en begeleiding

De werkgroep is van mening dat voorlichting en begeleiding bij patiënten met LS een belangrijk en onmisbaar onderdeel van de behandeling vormen. Uitleg over de klachten van de aandoening, mogelijke irritatieve factoren, het chronische karakter, het beloop en het belang van zelfonderzoek horen standaard met iedere patiënt met LS besproken te worden. Hierbij moet ook aandacht besteed worden aan kwaliteit van leven, inclusief seksualiteit. Zie ook het hoofdstuk 'Kwaliteit van leven'.

Het meest zinvol en praktisch is om een vervolgspraak op korte termijn te maken nadat de diagnose LS is gesteld. Indien gewenst kan de patiënt de partner meenemen naar dit gesprek. Voorlichting dient schriftelijk te worden ondersteund, bijvoorbeeld in de vorm van de NVDV informatiefolder (www.nvdv.nl). Wijs de patiënt op het bestaan van zinvolle websites met informatie zoals van de patiëntenvereniging Stichting Lichen Sclerosus (www.lsnederland.nl) of Thuisarts (www.thuisarts.nl).

LS kan leiden tot klachten zoals angst, somberheid, stress, of slaapproblemen. [Shasi 2010] Het kan zinvol zijn om dan een gezondheidszorgpsycholoog in te schakelen voor begeleiding/behandeling. De patiënt kan zelf contact opnemen met een psycholoog of door de huisarts of medisch specialist worden verwezen.

Verzorging en leefstijladviezen

De belangrijkste anogenitale klachten zijn jeuk en pijn. Mictie en defecatie kunnen pijnlijk en bemoeilijkt zijn doordat urine en ontlasting de wondjes irriteren. Daarnaast kunnen mictie en defecatie bemoeilijkt worden door vernauwingen, verklevingen en hyperkeratose in de introïtus en bij de anus en/of door hypertonie van de bekkenbodemspieren. De anogenitale huid met LS is kwetsbaar en gevoelig voor externe/mechanische irritatie. Voorbeelden om irritatie te voorkomen zijn een aangepast fietszadel en het vermijden van te strakke kleding. Bij wondjes kan eventueel een spoelflesje water worden gebruikt om de urine te verdunnen en zo voor minder irritatie/klachten te zorgen.

Gebruik lokale middelen

In de dagelijkse praktijk lijkt er bij lichen sclerosus meer sprake van onderbehandeling dan van overbehandeling. Met behulp van goede voorlichting over het gebruik van lokale middelen (zoals corticosteroiden) kan therapietrouw enorm bevorderd worden. Zie voor meer informatie over bijwerkingen en voorlichting het hoofdstuk 'Lokale therapie' en de leidraad Dermatocorticosteroiden, beschikbaar via www.nvdv.nl [NVDV leidraad Dermatocorticosteroiden 2019]

Wat betreft indifferente middelen is het belangrijk te benadrukken dat er verschillende soorten zijn en dat de voorkeur voor een bepaald middel per patiënt verschilt. Bij voorkeur worden er verschillende middelen voorgeschreven.

Begeleiding van seksuele vragen en problemen

Het is evident dat anogenitale LS de seksualiteit kan beïnvloeden door:

- anogenitale klachten zoals jeuk en pijn;
- de veranderde anatomie en architectuur;
- het veranderend genitale zelfbeeld.

Het is belangrijk dat de behandelend arts uitlegt wat de consequenties van LS kunnen zijn op het anogenitale gebied, op de seksualiteit en op de (seksuele) relatie met de partner.

De labia minora kunnen resorberen, waardoor het uiterlijk van het genitaal verandert. De labia minora kunnen fuseren, waardoor de introïtus vernauwt, en coïtus bemoeilijkt of

onmogelijk kan worden. Bij persisterende dyspareunie of apareunie door sclerosering, verkleving en vernauwing is chirurgie eventueel een optie.

Door fusie van de labia minora kan de clitoris afgedekt raken; dit geeft meestal geen direct probleem bij het bereiken van een orgasme. Mogelijk kan er wel indirect door angst en/of pijn verminderde subjectieve opwinding bestaan, met mogelijk orgasmeproblematiek tot gevolg. Indien daar behoefte aan is kan een vibrator de clitorale stimulatie versterken.

Reflectoir als reactie op (angst voor) pijn kunnen de bekkenbodemspieren aanspannen, waardoor coïtus (nog meer) bemoeilijkt of onmogelijk wordt. Bespreek het belang van relaxatie van de vaginale bekkenbodemspiermusculatuur. Adviseer eventueel een andere coïtushouding, of mogelijkheden voor non-coïtale seks. Reflectoir als reactie op (angst voor) pijn kan de opwinding (subjectief en objectief/lubricatie) afnemen waardoor coïtus (nog meer) bemoeilijkt of onmogelijk wordt. Bespreek het belang van goede seksuele opwinding en het belang van voldoende lubricatie. Eventueel kan een (hypoallergeen) lubricatiemiddel worden gebruikt, bij voorkeur een lubricatiemiddel op basis van siliconen. Emollientia waar vaseline in zit niet gebruiken in combinatie met condooms, want dat vermindert de betrouwbaarheid.

Het seksueel verlangen kan afnemen, en uiteindelijk kan er een seksuele aversie (weerzin tegen seks) ontstaan. Gemeenschap kan pijnlijk en onmogelijk worden. [Berger 2012] Indien gemeenschap pijn doet en toch regelmatig gebeurt, kan er overgevoeligheid van de vulva ontstaan door sensitisatie/neuroproliferatie. [Bohm-Starke 2001] De vaginale bekkenbodemspieren kunnen hypertoon worden (door reflectoir contraheren) en de vernauwing versterken. Vaak leidt pijn bij gemeenschap tot minder zin en opwinding/lubricatie, en daarmee kan de pijn onderhouden blijven. [NVOG richtlijn Vulvodynie 2018] Bij mannen met LS kan wrijving (frictie) van de voorhuid en eikel tijdens de seks pijn doen en er kunnen scheurtjes (fissuren) ontstaan.

LS beïnvloedt de vruchtbaarheid niet. Echter, een zwangerschap kan vanwege een lagere coïtusfrequentie door pijn of minder verlangen langer op zich laten wachten. Zelfinseminatie rondom de ovulatie kan dan een oplossing bieden om de kindervens te vervullen. Vrouwen met LS kunnen vaginaal bevallen [Nguyen 2018], maar het is belangrijk om in de zwangerschap de vulva bij klachten en in het 3^e trimester te inspecteren. De hormoonzalf kan in de zwangerschap zonder problemen worden voorgeschreven, ook het smeren van emolliens wordt aanbevolen.

Bij ernstige LS kan overwogen worden om een sectio te verrichten om zo de vulva te ontzien. Echter dit zal per patiënt en samen met de patiënt afgestemd moeten worden, aangezien een sectio ook andere risico's met zich mee brengt.

De patiënt en partner dienen geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van begeleiding door:

- Gezondheidszorg-psycholoog, indien er (psychologische) klachten zijn zoals angst, somberheid, depressie, slaapproblemen etc.
- Seksuoloog NVVS, indien er problemen zijn op gebied van seksualiteit, zoals geen of minder zin in vrijen, opwindingsproblemen (lubricatie of erectie), orgasmeproblemen, dyspareunie of apareunie etc. Doorgaans geeft de seksuoloog na anamnese waarin de klachten en problemen op gebied van seks en relatie geïnventariseerd worden, informatie, adviezen, specifieke suggesties en zo nodig een intensievere cognitieve gedragstherapeutische behandeling. Zie <https://www.nvvs.info/clienten/zoek-een-seksuoloog>.
- Geregistreerde bekkenfysiotherapeut als er problemen zijn met mictie en/of defecatie en/of dyspareunie. De therapie van de bekkenfysiotherapeut zal gericht zijn op het verbeteren van het gevoel, de coördinatie en relaxatie van de bekkenbodemspieren. Doorgaans geeft de bekkenfysiotherapeut na anamnese en gericht lichamenlijk onderzoek van de bekkenbodemspieren, informatie, adviezen, oefentherapie van de bekkenbodemspieren, eventueel myofeedback, perineummassage, en/of triggerpointmassage. Zie <https://www.kngf.nl/vakgebied/specialismen/bekkenfysiotherapie.html>

Aanbevelingen

Geef iedere patiënt met LS pro-actief en uitgebreid informatie over de aandoening en over de consequenties op de korte en lange termijn.

Ondersteun voorlichting schriftelijk, bijvoorbeeld middels een informatiefolder of verwijst naar de websites van de patiëntenvereniging en de beroepsverenigingen*

Controle van patiënten met LS dient minstens jaarlijks plaats te vinden. Bij iedere controle wordt naast de anamnese, waarbij gevraagd wordt naar vragen of problemen op het gebied van seksualiteit, lichamelijk onderzoek verricht.

Wijs patiënten op de mogelijkheid van begeleiding/behandeling door een gezondheidszorgpsycholoog, seksuoloog NVVS, en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut.

* Nuttige websites

<https://www.thuisarts.nl/lichen-sclerosus>

<https://www.lsnederland.nl/>

<https://www.lsnederland.nl/wat-is-lichen-sclerosus/folder/>

<https://nvdv.nl/patienten/dermatologie/zoek-een-huidaandoening/lichen-sclerosus>

<https://www.huidhuis.nl/huidaandoening/lichen-sclerosus>

<https://www.nvvs.info/>

https://www.nvvs.info/images/EL201350_Factsheet_Meerwaarde_NVVS-professionals_-_voor_professionals.pdf

Literatuur

- Berger MB et al. Rates of self-reported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2012;16(3):285-289.
- Nguyen Y et al. Lichen sclerosus in pregnancy: A review of 33 cases. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2018;58(6):686-689.
- Shasi PB et al. Psychological and psychiatric morbidity in lichen sclerosus in a cohort recruited from a genitourinary medicine clinic. *International Journal of STD and AIDS* 2010;21(1):17-18.
- Bohm-Starke N, Hilliges M, Brodda-Jansen G, Rylander E, Torebjörk E. Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome. *Pain*. 2001 Nov;94(2):177-83.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn Vulvodynie 2018. Laatst geraadpleegd op 20-11-2019 via www.nvog.nl.