

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
im Zentrum Frauenheilkunde
(Prof. Dr. med. G. Emons)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Lichen sclerosus unter Einnahme antiandrogenhaltiger Kontrazeptiva bei
Frauen zwischen 17 und 40 Jahren**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Melanie Faber
aus
Göttingen

Göttingen 2014

Dekan: **Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer**

I. Berichtstatter: **Prof. Dr. med. G. Emons**

II. Berichtstatterin: **PD Dr. med. R. Mößner**

III. Berichtstatter: **Prof. Dr. med. M. Oppermann**

Tag der mündlichen Prüfung: **25. November 2014**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Lichen sclerosus | 1 |
| 1.1.1 | Definition..... | 1 |
| 1.1.2 | Epidemiologie | 1 |
| 1.1.3 | Symptome..... | 2 |
| 1.1.4 | Ätiologie..... | 2 |
| 1.1.5 | Therapie..... | 5 |
| 1.2 | Orale Kontrazeptiva | 7 |
| 1.2.1 | Östrogenkomponente..... | 7 |
| 1.2.2 | Gestagenkomponente | 8 |
| 1.3 | Zielsetzung | 9 |
| 2 | Material und Methoden | 10 |
| 2.1 | Retrospektive Fallsammlung und Fallkontrollstudie..... | 10 |
| 2.2 | Behandlungsschema | 11 |
| 3 | Ergebnisse | 12 |
| 3.1 | Patientinnencharakteristik | 12 |
| 3.2 | Condyloma acuminata..... | 14 |
| 3.3 | Orale Kontrazeptiva | 14 |
| 3.4 | Behandlung und Ergebnis (Outcome) | 16 |

| | | |
|----------|--|----|
| 4 | Diskussion | 18 |
| 4.1 | Risikofaktoren für die Inzidenz eines Lichen sclerosus | 18 |
| 4.2 | Behandlung und Ergebnisse der LS-Patientinnen | 19 |
| 4.3 | Zusammenfassung | 21 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 23 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---|
| et al. | et alii |
| FSH | Follikel-stimulierendes Hormon |
| HLA | humanes Leukozytenantigen auf dem Chromosom 6 |
| HLA-DR-11 | humanes Leukozytenantigen der Klasse II, spezifische Antigenvariante DR11 |
| HLA-DR-12 | humanes Leukozytenantigen der Klasse II, spezifische Antigenvariante DR12 |
| HLA-DQ-7 | humanes Leukozytenantigen der Klasse II, spezifische Antigenvariante DQ7 |
| HPV | humanes Papillomvirus |
| IgG | Immunglobulin G |
| LS | Lichen sclerosus |
| SHGB | sexualhormonbindendes Globulin |
| u.a. | unter anderem |
| z.B. | zum Beispiel |
| u. v. m. | und vieles mehr |

1 Einleitung

In der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik der Universität Göttingen erschienen zwischen November 2001 und Juni 2005 vermehrt junge Frauen im Alter zwischen 17 und 40 Jahren mit einem für diese Altersgruppe bisher eher untypischen Beschwerdebild u.a. aus hartnäckigem Pruritus und Dyspareunie: dem Lichen sclerosus (LS).

1.1 Lichen sclerosus

LS ist auch unter dem Terminus Lichen sclerosus et atrophicus oder *White spot disease* bekannt. Die ISSVD (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) hat jedoch im Jahre 2006 den Begriff Lichen sclerosus festgelegt (Lynch et al. 2007). Der LS ist eine Erkrankung, die sowohl Frauen als auch Männer betrifft. Die genaue Anzahl der Betroffenen ist weitestgehend unbekannt, was zum einen an dem eher geringen Bekanntheitsgrad der Erkrankung, zum anderen aber sicher auch an der hohen Dunkelziffer der Erkrankten, die sich aus Gründen der Scham keinem Arzt anvertrauen, liegt. Frauen sind etwa 5 bis 7-mal häufiger betroffen als Männer. Auch Kinder und Jugendliche können an LS erkranken (Yesudian et al. 2005).

1.1.1 Definition

Die Erstbeschreiber des LS sind Hallopeau im Jahre 1887 (Hallopeau 1887) und Darier im Jahr 1889 (Darier 1889). Beim LS handelt es sich um eine insgesamt eher seltene, erworbene, entzündliche Erkrankung des Bindegewebes mit chronischem und phasenweisem Verlauf. Die Erkrankung manifestiert sich überwiegend in der Anogenitalregion (Meyrick et al. 1996, Altmeyer und Paech 2011) der betroffenen Frauen (Altmeyer und Hofmann 2006).

1.1.2 Epidemiologie

Es werden zwei Häufigkeitsgipfel beschrieben. Der erste trifft präpubertäre Mädchen. Hier regeneriert sich der LS bis zur Menarche, kann aber auch darüber hinaus persistieren. Die zweite Häufung betrifft Frauen in der Postmenopause (Wallace 1971, Ridley 1993). Die Inzidenz für LS in einer allgemeingynäkologischen Praxis beträgt geschätzt 1,7 % (Goldstein et al. 2005).

Bei 11% aller weiblichen Patientinnen manifestiert sich der LS auch extragenital (Meyrick et al. 1996). Eine familiäre Häufung wird bei ein- und zweieiigen Zwillingen, Schwestern, Müttern und Töchtern beschrieben. Das impliziert eine genetische Disposition (Meyrick et al. 1986, Cox et al. 1986).

1.1.3 Symptome

Die Symptome manifestieren sich als hartnäckiger Pruritus genitalis, Dyspareunie, Dysurie und Schmerzen bei der Defäkation, besonders durch Erosionen, Rhagaden/Fissuren und Strikturen in den entzündeten Hautarealen (Altmeyer und Paech 2011). Die Hautveränderungen manifestieren sich häufig in umschriebener Achtform um Anus und Genitalregion mit weißen, porzellanartigen Flecken. Die Haut ist hoch irritabel und neigt daher zu Rhagaden und Fissuren. Hierdurch ist auch die Neigung zur bakteriellen und viralen Superinfektion bedingt (Altmeyer und Paech 2011). In der Langzeitbeobachtung erscheinen die betroffenen Hautareale sklerotisch. Es kann zu einer Striktur oder Stenose der betroffenen Strukturen (Vagina, Anus, Ostium urethrae externum), ggf. auch mit Funktionseinschränkung, kommen.

1.1.4 Ätiologie

Die Pathogenese ist bis dato noch nicht eindeutig geklärt, jedoch weisen neuere Befunde auf eine multifaktorielle, autoantikörpervermittelte Genese hin.

1.1.4.1 Autoimmunerkrankung

Oyama et al. fanden z.B. in einer englischen Studie aus dem Jahre 2003 bei 74 % der untersuchten Patienten IgG-Autoantikörper gegen das extrazelluläre Matrixprotein-1 (Oyama et al. 2003). Regauer und Reich beschreiben LS als eine chronische, lokal umschriebene lymphozytenvermittelte Dermatose der Genitalhaut mit mutmaßlich autoimmunologischem Ursprung (Regauer 2005 und Regauer et al. 2002). Auch wurde ein Zusammenhang beschrieben zwischen dem Auftreten von HLA-Antigenen der Klasse II (Marren et al. 1995), wohingegen zu den HLA-Antigenen der Klasse I kein Zusammenhang gefunden wurde (Meyrick et al. 1984). Kinder mit Autoimmunerkrankungen zeigen häufiger starke HLA-Assoziationen als ihre erwachsenen Pendants. Eine positive Familienanamnese in Bezug auf Autoimmunerkrankungen scheint

nur ein Risikofaktor für das Auftreten von LS im Kindesalter zu sein, nicht aber für den adulten LS (Powell et al. 2000). Ebenso beschreiben mehrere Studien für eine signifikante Anzahl von LS-Patienten einen Anstieg der Expression von HLA-DR-11,-DR-12 und DQ-7, wobei diese verstärkte Expression keine Assoziation zu dem Ausbruch der Erkrankung, der Prädilektionsstelle und dem Ansprechen der Behandlung mit topischen Kortikosteroiden hat (Gao et al. 2005).

Zusammenfassend fehlt bisher, wie eine Erhebung von 88 klinisch-immunologischen Parametern im Serum von LS-Patienten zeigt (Foldes-Papp et al. 2005), eine signifikante Korrelation zwischen der Mehrheit der Fälle und einem einzigen, pathologischen Extrakt.

1.1.4.2 Pathologie

Histopathologische Charakteristika des LS sind eine ausgedünnte Epidermis mit Hyperkeratose, ein breites Band aus homogenem Kollagen unter dem Übergang Dermis-Epidermis gelegen, dichte, lymphozytäre Gewebeeinfiltrate, Vaskularisationsprozesse sowie extensive Gewebeerstörung (Regauer et al. 2005 und Hewitt 1986). Die Lymphozyteninfiltrate von LS-Biopsien enthalten zu einem Anteil von 14 % bis 21 % T-Zellen mit monoklonal angeordneten T-Zellrezeptoren. Der immunologische Phänotyp ist dominiert durch B-Zellen, CD-4-positive T-Zellen und antigenpräsentierende, dendritische Zellen (Regauer et al. 2002 und Regauer 2005 sowie Regauer et al. 2005).

1.1.4.3 Kofaktoren

Die vermuteten Autoimmunprozesse werden anscheinend durch verschiedenen Kofaktoren getriggert. Nach wie vor werden die Auswirkungen verschiedener Infektionskrankheiten als Trigger eines LS kontrovers besprochen. Als ein ätiologischer Faktor wurde die Infektion mit *Borrelia burgdorferi* untersucht und, obwohl für Europa noch Zweifel bestehen, wurde für die USA gezeigt, dass kein Zusammenhang zwischen der Infektion mit *Borrelia burgdorferi* und dem Auftreten eines LS besteht (DeVito et al. 1996 und Fujiwara et al. 1997).

Eine Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) wurde bei atypischen Vulvadystrophien junger Frauen gefunden (Barbero et al. 1988). Zwei Studien mit über 200 Frauen haben gezeigt, dass die Inzidenz, ein invasives Plattenepithelkarzinom der Vulva zu entwickeln, für Frauen mit LS gering ist, aber trotzdem höher als für Frauen ohne LS (Carli et al. 1995).

und Wallace 1971). Das maximale Risiko, ein Plattenepithelkarzinom der Vulva zu entwickeln, liegt für Frauen mit LS bei 5 % lebenslang (Wallace 1971 und Derrick et al. 2000). Neuere Erkenntnisse suggerieren, dass es zwei komplett unterschiedliche Ätiologien des vulvären Plattenepithelkarzinoms gibt: ein Typ trifft ältere Frauen mit einer chronischen Dermatose, wie z.B. dem LS; der andere Typ trifft, unabhängig vom LS, jüngere Frauen, und ist mit denselben onkogenetischen HPV-Subtypen assoziiert wie das zervikale Plattenepithelkarzinom (Crum et al. 1997).

Es ist zu vermuten, dass die Zerstörung der physiologischen Epidermis der Vulva bei Frauen mit LS zu einem Anstieg der Anfälligkeit für genitale Superinfektionen und damit auch zu einem Anstieg der HPV-Infektionsrate bei prämenopausalen Frauen führt.

Als ein Trigger für das Auftreten eines LS wird auch das Koebner-Phänomen diskutiert. Der Erstbeschreiber Prof. Dr. med. Heinrich Koebner (1838-1904), ein Dermatologe, ging schon 1872 davon aus, dass mechanische Reizungen, wie z.B. Kratzen oder Rasieren, Traumata setzen, die ihrerseits das Auftreten eines LS begünstigen (Thappa 2004). Die Arbeit von Rubin et al. bestätigt dies nochmals (Rubin et al. 2002).

1.1.4.4 Hormone

Die höchste Inzidenz des LS wird beobachtet in Lebensdekaden mit physiologisch niedrigen Östrogenspiegeln, wie sie bei Mädchen vor der Menarche und postmenopausalen Frauen zu finden sind. Friedrich und Kalra untersuchten Mitte der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts den Testosteronmetabolismus von 30 Frauen, die an LS erkrankt waren, vor und nach der Therapie mit topischem Testosteron und fanden heraus, dass sowohl das freie Testosteron als auch das Androstendion bei Patientinnen mit unbehandeltem vulvarem LS signifikant reduziert waren und vermuteten somit eine abnorme Aktivität der 5-alpha- Reduktase bei diesen Patientinnen (Friedrich et al. 1984). Verschiedene weitere immunhistochemische Untersuchungen wurden unternommen, um die Veränderungen der Hormonrezeptoren im Vulvagewebe zu erfassen. Sie alle erbrachten inhomogene Ergebnisse.

Im weiblichen Genitale wird der Übergang von der Vagina zur Vulva physiologischerweise durch einen Anstieg an Androgenrezeptoren sowie einen Abfall von Östrogen- und Progesteronrezeptoren markiert (Hodgins et al. 1998). Die Expression von vulvären Androgenrezeptoren scheint in einer Untergruppe von Patientinnen mit LS

reduziert zu sein (Kohlberger et al. 1998 und Clifton et al. 1999). Ebenso beschreiben Onnis et al. eine Abnahme der Expression von vulvären Progesteronrezeptoren bei Patientinnen mit LS (Onnis et al. 1985), was aber in einer anderen Studie von Kohlberger et al. nicht reproduziert werden konnte (Kohlberger et al. 1998). Marren et al. konnten keinerlei Veränderungen der Symptome in der Schwangerschaft oder während der Menses feststellen (Marren et al. 1995). Andere Autoren berichten aber von Veränderung der Symptome bis zur Restitutio während einer Schwangerschaft (Val und Almeida 2005). Obwohl die Sexualhormone und ihre Rezeptoren als auslösende Faktoren für die Entwicklung eines LS kontrovers diskutiert werden, unterstreichen der Häufigkeitsgipfel außerhalb der reproduktiven Jahre, die beschriebenen Veränderungen in der Expression von Hormonrezeptoren im Vulvagewebe und der mutmaßliche Abfall der alpha-5-Reduktase-Aktivität bei einigen LS-Patientinnen die Rolle der Sexualhormone als wichtiger Kofaktor.

1.1.5 Therapie

Neben der invasiven gibt es auch verschiedene lokale Therapieoptionen. Diese werden im Folgenden dargestellt.

1.1.5.1 Biopsie und Chirurgie

In den meisten Fällen wird die Diagnose eines LS klinisch gestellt. Dies kann im frühen Stadium auch schwierig sein. In Zweifelsfällen oder um einen atypischen Befund zu bestätigen, kann eine Biopsie zur Klärung beitragen (Neill et al. 2002 und Regauer et al. 2005). Eine initiale Biopsie ist zu vermeiden, da die Biopsie ihrerseits, wie schon Koebner 1872 beschrieb, durch die mechanische Reizung das Auftreten eines LS begünstigen kann (Thappa 2004 und Todd et al. 1994). Sie ist jedoch essentiell in Fällen, die auf eine adäquate primäre Behandlung nicht ansprechen (Neill et al. 2002). Die chirurgische Intervention als Ersttherapie eines einfachen LS ist kontraindiziert (Val und Almeida 2005). Biopsien und chirurgische Interventionen an der Vulva von Patientinnen mit LS können ein Koebner- Phänomen hervorrufen. Auch können sich die Veränderungen und Symptome nach einer Biopsie oder einem chirurgischen Eingriff verschlimmern, ggf. auch mit konsekutiver Narbenbildung. Einen umfangreichen historischen Überblick über die Behandlung des LS bietet eine Arbeit von Meffert et al. (Meffert et al. 1995).

1.1.5.2 Topische Therapie

Die allgemein empfohlene und akzeptierte Primärtherapie ist die lokale Therapie mit einer hochpotenten Kortikosteroidsalbe wie Clobetasolpropionat 0,05%. Jedoch gibt es bis heute keine randomisierten Kontrollstudien über den Vergleich der verschiedenen Potenzen des Kortikosteroides, der Applikationshäufigkeit und der Behandlungsdauer (Val und Almeida 2005, Neill et al. 2002, Meffert et al. 1995, Dalziel et al. 1991, Lorenz et al. 1998, Powell und Wojnarowska 1999).

Testosteron 2 % als topisch angewandtes Androgen wurde in der Vergangenheit für die Behandlung weiblicher LS-Patienten genutzt und wird sicher auch heute noch für eine kleinen Gruppe von Patientinnen angewandt (Friedrich/ Kalra 1984, Neill et al. 2002, Powell und Wojnarowska 1999). Jedoch sind die irreversiblen, androgenen Nebenwirkungen wie Klitorishypertrophie, Hirsutismus, Akne vulgaris und Amenorrhoe häufig und beeinträchtigen die Compliance der Patientinnen enorm.

Eine randomisierte Fallkontrollstudie in Italien mit 79 LS-Patientinnen verglich die Effekte von topischem Clobetasolpropionat 0,05 %, Progesteron 2 % und Testosteron 2 % miteinander. Es zeigte sich, dass bezogen auf die Reduktion der Symptome, Atrophie und Veränderung des immunhistochemischen Befundes Clobetasolpropionat die effektivste Therapie ist (Bracco et al. 1993 und Carli et al. 1995). Progesteron wurde in einer niedrigen Konzentration in dieser Studie angewandt und zeigte sich Testosteron und Clobetasolpropionat unterlegen. Dahingegen wurde der Gebrauch von lokalem Progesteron an einer kleinen Anzahl Patientinnen getestet und in verschiedenen Berichten als effektiv empfohlen (Jasionowski und Jasionowski 1977, Jasionowski und Jasionowski 1979).

Retionide sollten für Fälle, die auf ultrapotente Kortikosteroide nicht ansprechen, in Reserve bleiben (Val und Almeida 2005).

Neuere Behandlungsansätze zielen auf den lokalen Einsatz von antiinflammatorischen und immunmodulierenden Substanzen wie den Calcineurinantagonisten Tacrolimus und Pimecrolimus. Diese Substanzen verursachen keine lokale Hautatrophie wie sie die Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden hervorruft und zeigten in Vorabstudien ein gutes Ansprechen (Assmann et al. 2003, Bohm et al. 2003 und Goldstein et al. 2004).

1.2 Orale Kontrazeptiva

Der Gebrauch von antiandrogenhaltigen, oralen Kontrazeptiva ist innerhalb der letzten Dekade angestiegen. In einer repräsentativen Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung nutzten 74 % aller jungen Frauen unter 30 Jahren und 45 % aller Frauen zwischen 30 und 44 Jahren orale Kontrazeptiva zur Verhütung (BZgA 2003). Parallel dazu wurde ein Anstieg des symptomatischen LS bei jungen Frauen beobachtet. Orale Kontrazeptiva dienen der Empfängnisverhütung sowohl als Nidationshemmer als auch als Ovulationshemmer auf hormoneller Ebene. Zur Beurteilung der Sicherheit der verschiedenen Methoden dient der Pearl-Index. Er ist benannt nach dem amerikanischen Biologen Raymond Pearl (1879-1940). Der Pearl - Index gibt an, wie viele von 100 Frauen im statistischen Mittel schwanger werden, wenn sie über ein Jahr hinweg mit der angegebenen Methode verhüten. Je niedriger der Pearl-Index ist, desto sicherer ist also die Methode (Speroff und Fritz 2005). Kombinierte orale Kontrazeptiva bestehen aus einer Östrogen- und einer Gestagenkomponente (Ludwig 2009).

1.2.1 Östrogenkomponente

Die Östrogenkomponente ist in aller Regel Ethinylöstradiol. Sie hat, bezogen auf das orale Kontrazeptivum, zwei Aufgaben: erstens wird über eine negative Rückkopplung auf der Hypothalamus- Hypophysen- Ovar- Achse die FSH-Sekretion supprimiert und so die Follikelreifung gehemmt, so dass ein kontrazeptiver Schutz entsteht; zweites sorgt Ethinylöstradiol für eine sehr hohe Endometriumstabilität (Ludwig 2009). Ethinylöstradiol wirkt am Endometrium proliferativ, so dass durch die Gestagenkomponente eine entsprechende Transformation stattfinden kann. Gestagene aktivieren die 17-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase, die Östradiol zu Östron und Östronsulfat abbaut und damit inaktiviert. Ethinylöstradiol kann aufgrund seiner 17-alpha- Ethinylgruppe nicht durch die Hydroxysteroiddehydrogenase inaktiviert werden (Gurpide et al. 1981), so dass daraus eine hohe Endometriumstabilität resultiert.

Auch führt Ethinylöstradiol zu einer Stimulation der Synthese des sexualhormonbindenden Globulins (SHGB) in der Leber. Dadurch wird ein größerer Anteil des freien Testosterons gebunden, nur noch ein geringerer Anteil steht zur Wirkung am Rezeptor zur Verfügung. Es kommt zum Abfall des freien Testosteronspiegels, was die antiandrogene Wirkung oraler Kontrazeptiva erklärt. Ab einem Spiegel von 20µg Ethinylöstradiol kommt es nicht mehr zu einer relevanten Steigerung der SHGB-Synthese (Akerlund et al. 1994 und Jung-

Hoffmann et al. 1992). Auch ist die Steigerung der SHGB-Synthese abhängig sowohl vom enthaltenen Gestagen als auch von der Kombination mit einer definierten Ethinylöstradioldosis (Granata et al. 1990, Mango et al. 1996 und Wiegratz et al. 2003). Die heute gebräuchlichen kombinierten oralen Kontrazeptiva enthalten meist 20µg oder 30µg Ethinylöstradiol, wenige nutzen auch 50µg Ethinylöstradiol (Neo-Eunomin®). Alle Präparate mit Cyproteronacetat enthalten 35µg Ethinylöstradiol. Orale Präparate mit weniger als 50µg Ethinylöstradiol werden als „Mikropille“ bezeichnet (Ludwig 2009).

1.2.2 Gestagenkomponente

Die Gestagenkomponente in den kombinierten oralen Kontrazeptiva hat ebenfalls zwei Funktionen: zum einen hemmt sie die Ovulation, zum anderen wirkt sie lokal auf die Transformation des Endometriums, die Tubenmotilität und Zervixfaktoren, wie z.B. die Abnahme des viskösen Schleims und die Engstellung des Zervixkanals (Feige et al. 1997). Dadurch wird die Konzeption auch bei bereits erfolgter Ovulation erschwert (Ludwig 2009). Anhand ihrer zeitlichen Entwicklung unterscheidet man Gestagene der ersten, zweiten und dritten Generation.

Eine andere Einteilung orientiert sich am Wirkungsspektrum in Abhängigkeit von der antiandrogenen Wirksamkeit (Ludwig 2009). Es gibt Gestagene mit androgener Restwirkung wie Levonorgestrel und Norethisteron. Diese sollten bei Frauen mit vorbestehenden Androgenisierungserscheinungen wie Akne, Alopezie und Hirsutismus nicht eingesetzt werden (Ludwig 2009). Die Gestagene der dritten Generation wie Gestoden, Desogestrel und Norgestimat besitzen weder androgene noch antiandrogene Wirkung. Die Gestagene Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Dienogest und Drospirenon hingegen haben eine gute antiandrogene Aktivität: sie binden an den Androgenrezeptor, entfalten dort aber keine androgene Aktivität, damit können freie Androgene den Rezeptor nicht mehr besetzen (Ludwig 2009).

Drospirenon ist ein Spironolactonabkömmling und weist eine antimineralokortikoide Wirkung auf. Dienogest ist aufgrund seiner chemischen Struktur zwar ein Derivat von 19-Nortestosteron, hat aber durch seine strukturellen Besonderheiten dennoch eine ausgeprägte antiandrogene Wirkung. Auch bindet Dienogest nicht in relevanter Menge an SHBG, damit bleibt die SHBG-Bindungskapazität dem freien Testosteron vorbehalten, was zu einer Abnahme des freien Testosterons und damit wiederum zu einer Verstärkung der antiandrogenen Wirkung führt.

Tierexperimentell ist Cyproteronacetat das am stärksten antiandrogen wirksame Gestagen, gefolgt von Chlormadinonacetat, Dienogest und Drospirenon. Nur für das Gestagen Drospirenon existieren Präparate sowohl mit 30µg Ethinylöstradiol (Petitbelle®, Yasmin®) als auch mit 20µg Ethinylöstradiol (aida®, Yasimelle®).

Alle Präparate, bis auf diejenigen mit Cyproteronacetat, enthalten 30µg Ethinylöstradiol (Dienogest: Valette®; Chlormadinonacetat: Belara®, Bellissima® et al.) Ein Zweistufenpräparat enthält 50µg Ethinylöstradiol (Neo-Eunormin®) (Ludwig 2009). Alle cyproteronhaltigen Präparate werden mit 35µg Ethinylöstradiol kombiniert, sind allerdings in Deutschland nicht für die Kontrazeption zugelassen, sondern nur zur antiandrogenen Therapie. Der Konzeptionsschutz ist hier aber sicher gegeben, da alle diese Präparate mit 2 mg Cyproteronacetat die doppelte Ovulationshemmdosis enthalten (Ludwig 2009).

1.3 Zielsetzung

Das Ziel dieser retrospektiven Fallkontrollstudie ist es, Daten von Frauen im reproduktionsfähigem Alter mit symptomatischem LS zu sammeln und dabei auf den Gebrauch von antiandrogenhaltigen oralen Kontrazeptiva (Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Dienogest und Drospirenon) zu fokussieren.

2 Material und Methoden

2.1 Retrospektive Fallsammlung und Fallkontrollstudie

Es wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren die Daten von 40 prämenopausalen Frauen mit symptomatischem LS erhoben. Die Frauen wurden in der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Göttingen, in der Abteilung Dermatologie der Universität Göttingen sowie in der Praxis einer niedergelassenen Frauenärztin vorgestellt. Die Sammlung der Daten erfolgte über den Zeitraum November 2001 bis Juni 2005. Die Ethikkommission der Universität Göttingen erhob keine Einwände. Es wurden alle Frauen mit Erstauftreten eines LS im Alter zwischen 17 und 40 Jahren eingeschlossen. Patientinnen mit Erstmanifestation eines LS in der Kindheit wurden nicht berücksichtigt. Im Rahmen der Anamnese wurden der individuelle Krankheitsverlauf, Schwangerschaften, Nikotinabusus, das Alter, in dem die ersten Symptome auftraten und die aktuelle Kontrazeption der vergangenen 12 Monate berücksichtigt. Als Nikotinabusus wurde der Konsum von mindestens drei Zigaretten pro Tag definiert. Um die erhobenen Daten im Rahmen einer Fallkontrollstudie vergleichbar zu gestalten, wurden die Daten im Bezug auf Alter, Parität und Schwangerschaft mit denen von 110 gesunden Frauen im Alter von 17-40 Jahren abgeglichen. Diese Frauen wurden in der Frauenklinik der Universität Göttingen aus anderen Gründen betreut und wiesen keinerlei Vulvasymptomatik auf.

Biopsien wurden nur an LS-Patientinnen mit Leukoplakien zum Ausschluss einer vulvären intraepithelialen Neoplasie durchgeführt. Damit sollte dem Koebner-Phänomen (Rubin et al. 2002), mit dem u.a. eine Biopsie im Sinne eines mechanisches Reizes als Trigger einer massiven Progression eines LS nach einer Gewebedestruktion beschrieben wird, vorgebeugt werden.

HPV-Infektionen der Vulva wurden über die Kolposkopie klinisch ausgeschlossen. Im Falle einer suspekten Kolposkopie wurde die HPV-Infektion mit dem hc2 HighRisk HPV DNA Test (Hybrid Capture®, Digene, Gaithersburg, MD) bestätigt.

Die Frauen der Kontrollgruppe wurden nicht auf Condyloma acuminata untersucht.

2.2 Behandlungsschema

Wegen des retrospektiven Charakters der Studie und aufgrund der verschiedenen Studienteilnehmer war das Behandlungsschema der Patientinnen uneinheitlich. Für Patientinnen mit LS und unter laufender Einnahme eines oralen Kontrazeptivums mit antiandrogener Potenz wurde die Einnahme des Kontrazeptivums sofort beendet oder das Kontrazeptivum durch ein Präparat ohne antiandrogene Wirkung ersetzt. Die meisten Patientinnen wurden einmal täglich mit Clobetasolpropionat 0,05 % (Emovate®) lokal therapiert. Bei Erfolglosigkeit der lokalen Therapie mit Clobetasolpropionat 0,05 % (Emovate®) konnte unter dann folgender topischer Therapie mit Progesteron 8 % (Crinone®) eine zügige Remission bei jungen Frauen mit symptomatischem LS beobachtet werden.

Um eine sekundäre Hautatrophie, wie sie unter Langzeittherapie von topischen Kortikosteroiden typisch ist, zu vermeiden, wurden einige wenige Frauen nur mit Progesteron 8 % (Crinone®) einmal täglich therapiert. Dies führte zu ermutigenden Ergebnissen. Daraufhin wurde das Behandlungsschema angeglichen und die Therapie mit topischem Progesteron 8 % (Crinone®) einmal täglich wurde als Therapie der ersten Wahl etabliert.

Im Falle einer Besiedlung mit Condyloma acuminata wurde zunächst der Therapie der HPV- Infektion oberste Priorität eingeräumt. Die HPV-assoziierten Condylome wurden bis zur kompletten Remission mit Imiquimod 5 % (Aldara® 3M Sante', Cergy Pontoise Cedex, France) therapiert.

Nach einer kompletten klinischen Remission der Patientinnen mit LS wurden die Frauen im Intervall von drei Monaten über mindestens ein Jahr hinweg nachbetreut.

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnencharakteristik

Das Durchschnittsalter der 40 LS-Patientinnen betrug $24,1 \pm 5,3$ Jahre (Altersspanne von 17-36 Jahren). Das Durchschnittsalter in der 110 Frauen umfassenden Kontrollgruppe betrug $25,2 \pm 5,1$ Jahre (Altersspanne von 17-40 Jahren). Die meisten Patientinnen wurden aufgrund therapierefraktärer Infektionen der Vulva und / oder wegen persistierendem Pruritus vulvae überwiesen. Alle Frauen beklagten Dyspareunie oder postkoitale Schmerzen im Sinne eines „Brennen“, Pruritus, Rhagaden sowie intermittierende Schmerzen der Vulva. Die morphologischen Veränderungen der Vulva waren bei allen Frauen homogen: Atrophie des Labium minus, Fissuren oder Erosionen im Bereich der Fossa navicularis, Involution der Klitoris und des Preputium clitoridis (siehe Bild 1 und 2).



Bild 1

Bild 1: 21-jährige Frau mit LS: Involution der Klitoris, Plaques, Fissuren am Vestibulum posterior, Introitusstenose. Hauptsymptome waren Dyspareunie und Pruritus. Die Patientin raucht nicht, hat keine HPV-Infektion. Sie nahm über drei Jahre lang ein orales Kontrazeptivum mit Chlormadinonacetat.



Bild 2

Bild 2: 32-jährige Patientin mit LS: Verschmelzung der Labia minora, Klitorisinvolution, Rhagaden. Hauptsymptome: therapierefraktäre Infektionen, Pruritus, Dyspareunie. Diese Frau nahm über sechs Jahre ein orales Kontrazeptivum mit Cyproteronacetat.

Bei zehn Patientinnen (25 %) mit suspekten Läsionen im Sinne einer Leukoplakie wurden Biopsien entnommen. Diese zeigten eine charakteristische hyperplastische Dystrophie und eine Akanthosis des Epithels. Das bestätigt die Diagnose LS. Es wurden keine hochgradigen vulvären intraepithelialen Neoplasien gefunden.

Eine Patientin litt zusätzlich unter einem asymptomatischen Morbus Crohn. Sie erhielt keine systemische Therapie. Eine andere Patientin zeigte eine Alopezia areata. Eine weitere berichtete von einer Endometriosis genitalis externa, die chirurgisch vollständig saniert worden war. Noch eine weitere Patientin zeigte ein Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom) mit Hyperandrogenämie. Drei LS-Patientinnen (7,5 %) hatten Frühaborte. Keine der Frauen hatte ein Kind geboren. Zwei Patientinnen (5 %) berichteten über hartnäckigen Juckreiz der Vulva während der Kindheit, der erfolgreich mit Kortikosteroiden therapiert worden war.

Die Kontrollgruppe der 110 gesunden Frauen wurden in Bezug auf Alter, Schwangerschaft und Parität abgeglichen.

Folglich waren alle Frauen Nulliparae und nicht schwanger. Acht LS-Patientinnen (20 %) waren Raucherinnen. In der Kontrollgruppe fanden sich 31 Raucherinnen (28,2 %).

Zum Zeitpunkt der Überweisung nahmen alle 40 LS-Patientinnen orale Kontrazeptiva ein. In der Kontrollgruppe nutzten 73 Frauen (66,4 %) orale Kontrazeptiva.

Die Patientinnencharakteristik ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

| | LS-Patientinnen (n=40) | Kontrollgruppe (n=100) |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Altersdurchschnitt (Jahre) | 24,1± 5,3 (17-36) | 25,2 ± 5,1 (17-40) |
| Raucher | 9 (22,5 %) | 31 (28,2 %) |
| orale Kontrazeptiva | 40 (100 %) | 73 (66,4 %) |
| andere Kontrazeption | 0 | 37 (33,6 %) |

Tb. 1: Patientinnencharakteristika unter Berücksichtigung von Alter, Nikotinabusus und aktueller Kontrazeption

3.2 Condyloma acuminata

11 Patientinnen (27,5 %) wiesen Condyloma acuminata als klinische Zeichen einer HPV-Infektion der Vulva auf. Bei einer dieser Frauen fand sich zusätzlich eine niedriggradige Dysplasie der Zervix uteri. Bei keiner dieser Frauen konnten im Digene HPV-Test Hochrisikotypen detektiert werden. Entdeckt wurden lediglich, der Pathogenese der Condyloma acuminata entsprechend, HPV- Subtypen des Niedrigrisikokollektivs. Die Zervixdysplasie der einen Patientin zeigte in der Kontrolluntersuchung nach drei Monaten eine Spontanremission. Die Frauen in der Kontrollgruppe wurden nicht auf Condyloma acuminata untersucht. Allerdings war die Rate der Patientinnen mit Condylombefall in der Gruppe der LS-Patientinnen mit einer Inzidenz von 32,3 % (14 von 40 Frauen) nicht höher als die in einer vergleichbaren Population junger Frauen einer Kohortenstudie weiblicher Universitätsstudenten (Winer et al. 2003).

3.3 Orale Kontrazeptiva

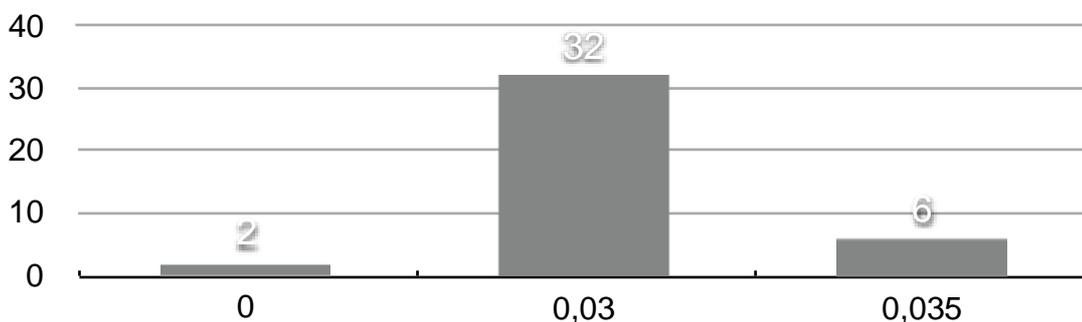
Alle 40 LS-Patientinnen gaben an, während der vergangenen 12 Monate regelmäßig orale Kontrazeptiva eingenommen zu haben.

Einige Frauen wechselten mehrfach die Präparate. Über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten wurden alle oralen Kontrazeptiva dokumentiert, die jede Patientin eingenommen hat. Zwei Patientinnen nahmen nur Levonorgestrel zur oralen Kontrazeption ein. Alle anderen Patientinnen nutzen kombinierte orale Kontrazeptiva mit einem Ethinylöstradiol- und einen Gestagenanteil. In ihrer Anamnese, bezogen auf die Präparate, nahmen sechs Patientinnen eine Kombination mit einem Ethinylöstradiolanteil von 0,02 mg ein. 39 Patientinnen nutzten eine Kombination mit einem Ethinylöstradiolgehalt von 0,03 mg, acht Frauen nahmen eine Kombination mit einem Ethinylöstradiolanteil von 0,035 mg und zwei mit einem Anteil von 0,05 mg Ethinylöstradiol.

Zum Zeitpunkt der Überweisung nahmen zwei Frauen (5 %) ein reines Gestagenpräparat, 32 Frauen (80 %) nutzten Kombinationspräparate mit 0,03 mg Ethinylöstradiol und sechs Patientinnen (15 %) nahmen Kombinationen mit einem Ethinylöstradiolgehalt von 0,035 mg. Diagramm 1 bildet dies ab.

Diagramm 1

Aufteilung der kombinierten oralen Kontrazeptiva nach ihrem Ethinylöstradiolgehalt



x-Achse: Gehalt an Ethinylöstradiol in mg

y-Achse: LS-Patientinnen (n=40)

Unter den oralen Kontrazeptiva dominieren eindeutig die Gestagene mit antiandrogenem Potential wie Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Dienogest und Drospirenon. In der Einnahmehistorie nutzten acht Patientinnen Kontrazeptiva mit Chlormadinonacetat, sechs Frauen nahmen Präparate mit Cyproteronacetat, 18 Frauen nutzten Dienogest und zwei Patientinnen Drospirenon. Neun Frauen nahmen orale Kontrazeptiva mit Levonorgestrel, drei mit Norgestimat und eine Frau nahm ein Präparat mit Norethisteron. Zum Zeitpunkt der Überweisung nahmen acht Patientinnen (20 %) orale Kontrazeptiva mit Chlormadinonacetat, drei Frauen (7,5 %) nahmen ein Präparat mit Cyproteronacetat, 15 Frauen (37,5 %) eines mit Dienogest und zwei Frauen (5 %) nahmen ein orales Kontrazeptivum mit Drospirenon. Fünf Frauen (12,5 %) nahmen ein Kombinationspräparat mit Levonorgestrel, vier Frauen (10 %) eines mit Desogestrel und weitere drei (7,5 %) eines mit Norgestimat. In Summe nahmen zum Zeitpunkt der Überweisung 28 der LS-Patientinnen (70 %) eine Kombination mit antiandrogenem Potential.

Da alle LS-Patientinnen orale Kontrazeptiva einnahmen, ist es nicht möglich, das Odds Ratio hierfür zu evaluieren.

Um das Odds Ratio für orale Kontrazeptiva mit antiandrogener Potenz zu bestimmen, verglichen wir die Daten der 40 LS-Patientinnen mit denen von 73 Frauen der Kontrollgruppe, die ebenfalls orale Kontrazeptiva einnahmen. Tabelle 2 listet die Verteilung der Gestagene mit antiandrogener Potenz in den oralen Kontrazeptiva, die von den Patientinnen und der Kontrollgruppe eingenommen wurden, auf.

Zum Zeitpunkt der Überweisung nahmen 28 der 40 LS-Patientinnen (70 %) orale Kontrazeptiva mit antiandrogener Potenz.

In der Kontrollgruppe wurde diese Kombination von 35 der 73 Frauen (48,7 %) eingenommen. Daraus ergibt sich ein Odds Ratio von 2,53 (95 % Konfidenzintervall 1,12-5,75) für das frühzeitige Auftreten eines LS bei jungen Frauen, die orale Kontrazeptiva mit antiandrogener Potenz einnehmen.

Tabelle 2

| Gestagen | LS-Patientinnen (n= 40) | Kontrollgruppe (n= 73) |
|--------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Cyproteronacetat | 3 (7,5 %) | 9 (12,3 %) |
| Chlormadinonacetat | 8 (20 %) | 11 (15,1 %) |
| Dienogest | 15 (37,5 %) | 8 (11 %) |
| Drospirenon | 2 (5 %) | 7 (9,6 %) |
| Levonorgestrel | 5 (12,5 %) | 17 (23,3 %) |
| Norethisteron | 0 | 3 (4,1 %) |
| Norgestimat | 3 (7,5 %) | 2 (2,7 %) |
| Desogestrel | 4 (10 %) | 16 (21,9 %) |

Tb. 2: Gestagene der kombinierten, oralen Kontrazeptiva, eingenommen von LS-Patientinnen und der Kontrollgruppe gesunder Frauen

3.4 Behandlung und Ergebnis (Outcome)

12 Patientinnen, die Kontrazeptiva mit antiandrogener Potenz einnahmen, setzten die Einnahme sofort aus. Alle anderen fuhren mit der Einnahme von Kontrazeptiva fort, wechselten aber auf Präparate ohne antiandrogene Komponente.

Da der Condylomtherapie zunächst Vorrang gegenüber der topischen LS-Therapie eingeräumt wurde, erhielten 11 Patientinnen Imiquod über einen Zeitraum von zwei Monaten bis zur kompletten Remission der Condyloma acuminata.

Bei 36 Patientinnen wurde der LS über sechs Monate einmal täglich lokal therapiert.

Vier Patientinnen verweigerten die lokale LS-Therapie nach initialer Imiquodgabe und wechselten von der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums mit antiandrogener Potenz zu

einem Präparat ohne antiandrogene Komponente. Zu Beginn der Behandlungsserie erhielten fünf Frauen Östriol 0,1 % lokal und berichteten über Besserung der Symptome. Eine Patientin erhielt Testosteron propionat 2 % und zeigte ein gutes Ansprechen. Zehn von 14 Frauen, welche mit Clobetasolpropionat 0,05% behandelt wurden, zeigten ebenfalls ein gutes Ansprechen. Vier Patientinnen zeigten keinerlei Ansprechen auf Clobetasolpropionat 0,05 % und wurden danach mit gutem Erfolg mit Progesteron 8 % therapiert.

Bei 16 weiteren Patientinnen zeigte die initiale topische Behandlung mit Progesteron 8 % ein gutes Ansprechen. Ein Nichtansprechen auf Progesteron wurde nicht beobachtet.

Vier Frauen wurden innerhalb der ersten sechs Monate nach Überweisung schwanger. Hier konnte eine komplette Remission des LS während der Schwangerschaft nachgewiesen werden.

Sechs Monate nach der initialen Behandlung, dem Absetzen oder dem Wechsel der oralen Kontrazeption waren alle Patientinnen asymptomatisch. Das morphologische Bild entsprach ebenfalls einer guten Restitution.

Während der Nachsorgeperiode von mindestens 12 Monaten trat nur in einem Fall ein erneut symptomatischer LS auf.

4 Diskussion

4.1 Risikofaktoren für die Inzidenz eines Lichen sclerosus

Das erstmalige Auftreten eines symptomatischen LS in den reproduktiven Jahren einer Frau ist selten. Während der letzten Dekade wurde jedoch ein Anstieg des LS bei jungen Frauen beobachtet. Die meisten Patientinnen mit symptomatischem LS sind postmenopausal und auch diese Frauen berichten, wenn sie denn befragt werden, über intermittierende Symptome seit mehreren Jahren. Daher ist zu vermuten, dass zumindest in einigen Fällen ein LS erstmalig in der Prämenopause einer Frau erscheint und sich in der Postmenopause verschlimmert (Goldstein et al. 2005). Patientinnen mit einem frühen LS werden in der Regel von Pädiatern, Gynäkologen oder Dermatologen gesehen. Die meisten postmenopausalen Patientinnen, die in der Dermatologie vorstellig werden, zeigen ein bereits weit fortgeschrittenes Krankheitsbild.

Die Symptome des frühen LS ähneln oft denen unspezifischer bakterieller oder fungaler Infektionen. Die Patientinnen berichten über hartnäckigen Pruritus und ausgeprägte Dyspareunie. Nach initialer Behandlung mit diversen Antibiotika oder / und Antimykotika verschwinden die Symptome aber nicht, und viele Patientinnen empfinden zu große Scham, weiter Hilfe zu suchen. Sie akzeptieren ihr Schicksal, bis sich Jahre später eine schwere Ausprägung des LS manifestiert. Die Erstmanifestation eines LS in der dritten oder vierten Lebensdekade von Frauen ist selten beschrieben, daher wurde nach einem potentiellen Faktor gesucht, der eventuell das frühe Auftreten eines LS bei dafür anfälligen Frauen auslösen kann.

Bei 11 von 40 (27,5 %) der LS-Patientinnen konnten HPV-Infektionen wie Condyloma acuminata nachgewiesen werden. Unter Verwendung des hc2 high-risk HPV DNA Tests (Hybrid Capture 2® , Digene, Gaithersburg, MD) konnten nur HPV-Subtypen des Niedrigrisikokollektivs gefunden werden. Die Frauen der Kontrollgruppe wurden nicht auf HPV-Infektionen untersucht, jedoch war die Rate an Condyloma acuminata mit einer Inzidenz von 32,3 % in der LS-Gruppe nicht höher als die einer vergleichbaren Kohorte weiblicher Studenten (Winer et al. 2003). Unter Bezugnahme auf weitere Untersuchungen ist es unwahrscheinlich, dass HPV-Infektionen das Auftreten eines LS begünstigen (Barbero et al. 1988).

Die Rate an Raucherinnen war in der Gruppe der LS-Patientinnen (22,5 %) nicht höher als in der Kontrollgruppe (28,2 %). Zusammenfassend ist es also unwahrscheinlich, dass Rauchen einen Effekt auf das frühe Auftreten eines LS hat.

Interessanterweise nutzen aber alle Frauen der LS-Gruppe kombinierte orale Kontrazeptiva verglichen mit 66,4 % der Kontrollgruppe der 110 gesunden Frauen. 28 (70 %) der 40 LS-Patientinnen nahmen orale Kontrazeptiva mit definierten antiandrogenen Eigenschaften (Raudrant und Rabe 2003) im Vergleich zu 35 (47,9 %) von 73 Frauen der Kontrollgruppe, die orale Kontrazeptiva einnahmen.

In vitro konnte gezeigt werden, dass Levonorgestrel und Norgestimat effektiv die 5-alpha-Reduktase-Aktivität in der Haut inhibieren, so dass davon auszugehen ist, dass beide Gestagene zumindest bei einigen Patientinnen klinisch ebenfalls antiandrogene Aktivität entfalten können (Rabe et al. 2000).

Die Untersuchungen über den Einfluss der Sexualhormone auf die Pathogenese des LS sind uneinheitlich. Androgenrezeptoren sind die dominierenden Hormonrezeptoren der Vulva (Hodgins et al. 1998). Sowohl eine sinkende Expression der Androgenrezeptoren als auch eine abfallende 5- alpha-Reduktase-Aktivität scheinen ein wichtiger Kofaktor nicht für alle, aber doch für eine Untergruppe von Patientinnen mit LS zu sein (Friedrich und Kalra 1984, Clifton et al. 1999 und Kohlberger et al. 1998).

Neuere Studien zeigen komplexe direkte immunologische Interaktionen bei Entzündungen der Haut sowie in der Organisation der extrazellulären Matrix von Frauen, die durch Sexualhormone reguliert werden (Kanda und Watanabe 2005).

Die erhobenen Daten deuten auf eine Störung der androgenabhängigen Differenzierung der Haut der Vulva durch orale Kontrazeptiva, insbesondere durch solche mit antiandrogener Aktivität, hin, was wiederum in einer Untergruppe von anfälligen Frauen das Auftreten eines LS begünstigt.

4.2 Behandlung und Ergebnisse der LS-Patientinnen

Alle 40 LS-Patientinnen berichteten über die gleiche Krankheitsgeschichte mit vermeintlich therapierefraktären Infektionen, typischen Symptomen und ebenso eindeutiger klinischer Manifestation, so dass kein Zweifel an der Diagnose vulvärer LS bestand.

Biopsien zur Sicherung der Diagnose wurden, analog den aktuellen Richtlinien (Neill et al. 2002) und um ein Koebnerphänomen zu vermeiden (Todd et al. 1994), nur bei 10 Patientinnen (25 %) der 40 LS-Patientinnen entnommen.

Das Behandlungsregime in den teilnehmenden Institutionen war unterschiedlich, so dass die Interpretation betreffend Behandlung und Ergebnisse in dieser Untersuchung limitiert ist. Vier Patientinnen (10 %) verweigerten die lokale LS-Behandlung, nachdem sie initial mit Imiquod therapiert wurden, so dass deren einzige LS-Therapie in einem Wechsel von

einem oralen Kontrazeptivum mit antiandrogener Komponente hin zu einem Präparat ohne antiandrogene Potenz bestand. Eventuell wäre auch der LS von anderen Patientinnen ohne lokale Therapie nur durch einen Wechsel oder durch Absetzen des oralen Kontrazeptivums mit antiandrogener Potenz verschwunden. Dennoch erhielten 36 von 40 LS-Patientinnen (90 %) außer dem Wechsel respektive dem Absetzen des oralen antiandrogenhaltigen Kontrazeptivums verschiedene lokale Therapien in einer nicht-randomisierten Art und Weise.

Die allgemein empfohlene und akzeptierte Therapie besteht in der lokalen Applikation von Clobetasolpropionat 0,05 % als hochpotenter Kortikosteroidsalbe, aber bis dato gibt es keine randomisierte Fallkontrollstudie zum Vergleich der verschiedenen kortikosteroiden Potenzen, Applikationsfrequenzen oder der Behandlungsdauer (Neill et al. 2002, Meffert et al. 1995, Lorenz et al. 1998).

Topische Androgene wie Testosteron 2 % wurden in der Vergangenheit oft zur Therapie eines LS genutzt und finden auch heute noch in einer Untergruppe von Patientinnen Anwendung. Hier sind jedoch die androgenen Effekte wie Klitorishypertrophie, Hirsutismus, Akne vulgaris und Amenorrhoe weit verbreitet (Friedrich und Kalra 1984, Bracco et al. 1993, Neill et al. 2002). Bracco et al. zeigten in einer randomisierten Studie von 1993, dass topisches Clobetasolpropionat 0,05 % Progesteron 2 % oder Testosteron 2 % in der Behandlung des LS überlegen ist (Bracco et al. 1993). Die Patientinnen in dieser Studie zeigten alle ein fortgeschrittenes Krankheitsbild, das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren und die Konzentration der Progesteronsalbe war geringer als die in der Untersuchung der 40 LS-Patientinnen verwandte Progesteronkonzentration.

Im Vorfeld war von Jasionowski und Jasionowski in einer Fallstudie berichtet worden, dass topisches Progesteron bei einigen Patientinnen zu einer guten Remission von LS führt (Jasionowski und Jasionowski 1977, Jasionowski und Jasionowski 1979).

In der Untersuchung der 40 LS-Patientinnen erhielten einige Patientinnen topisches Progesteron 8%, nachdem eine Therapie mit Clobetasolpropionat 0,05 % versagt hatte. Bei prämenopausalen Frauen wurden ermutigende Ergebnisse erzielt. Bei postmenopausalen Frauen jedoch zeigte sich kein Erfolg. Um die Nebenwirkungen der Langzeittherapie mit topischen Kortikosteroiden bei jungen Frauen zu vermeiden, wurde in der Therapie der 40 LS-Patientinnen Progesteron 8 % vorgezogen.

Einige Untersuchungen zeigen bei LS-Patientinnen einen Anstieg der Expression von Progesteronrezeptoren im Epithel der Vulva, wohingegen im physiologischen Vulvaepithel keine Progesteronrezeptoren auftreten (Hodgins et al. 1998, Onnis et al. 1985). Akantholyse, gefördert von Metalloproteinasen, ist ein Hauptprozess in der Destruktion

von Vulvaepithel bei LS- Patientinnen (Regauer et al. 2005). Es konnte gezeigt werden, dass Progesteron die Kollagenolyse supprimiert, indem es die Aktivität der Metalloproteinase in Fibroblasten reduziert (Kanda und Watanabe 2005).

4.3 Zusammenfassung

Der Lichen sclerosus (LS) ist in der Altersgruppe der jungen Frauen zwischen 17 und 40 Jahren ein eher untypisches Krankheitsbild, das die Frauen in ihrer Lebensqualität aufgrund der quälenden Beschwerden wie hartnäckiger Pruritus genitalis, Erosionen, Rhagaden, Dysurie, Dyspareunie u. v. m. stark beeinträchtigt.

In dieser retrospektiven Fallkontrollstudie wurde der Fokus auf den Zusammenhang der Einnahme von antiandrogenhaltigen Kontrazeptiva mit den Gestagenen Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Dienogest und Drospirenon und der Erstmanifestation eines LS unter der Einnahme dieser kombinierten oralen Kontrazeptiva gelegt. Hierzu wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren die Daten von 40 prämenopausalen Frauen mit symptomatischem LS erhoben und mit den Daten von 110 gesunden Frauen ohne Vulvasymptomatik in Bezug auf Alter, Parität und Schwangerschaft abgeglichen. Biopsien wurden zur Vermeidung des Koebner-Phänomens nur bei hochgradigem Verdacht auf eine Neoplasie bei 10 der 40 LS-Patientinnen entnommen. Eine hochgradige Neoplasie fand sich in keinem Fall.

Da es sich um eine retrospektive Betrachtung handelt, waren die Therapieschemata der verschiedenen Patientinnen uneinheitlich.

Für die 40 Patientinnen mit LS dieser Studie unter laufender Einnahme eines oralen Kontrazeptivums mit antiandrogener Potenz wurde diese sofort gestoppt oder durch ein orales Kontrazeptivum ohne antiandrogene Potenz ersetzt.

Als lokale Therapie wurde bei 10 von 14 Frauen Clobetasolpropionat 0,05 % (Emovate®) einmal täglich appliziert. Bei Nichtansprechen auf die topische Therapie mit Clobetasolpropionat 0,05% (Emovate®), welches im Falle von vier der 14 Patientinnen zu verzeichnen war, wurde anschließend mit Progesteron 8 % (Crinone®) einmal pro Tag therapiert.

Die Untersuchung der 40 LS-Patientinnen im Rahmen der vorgelegten Studie lässt vermuten, dass die topische Gabe von Progesteron in einer Konzentration von 8 % eine effektive Behandlung eines frühen LS bei prämenopausalen Frauen ist.

Im Rahmen der Studie wurden weitere 16 der 40 Patientinnen initial mit Progesteron 8 % (Crinone®) therapiert. Ein Nichtansprechen auf die topische Therapie mit Progesteron 8 % (Crinone®) wurde bei keiner der 16 Frauen verzeichnet.

Zusammenfassend lässt sich postulieren, dass ein erhöhtes Risiko für das frühzeitige Auftreten eines LS bei jungen Frauen unter mindestens 12-monatiger Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums mit antiandrogener Potenz im Vergleich zur Einnahme eines kombinierten Kontrazeptivums ohne antiandrogene Potenz besteht.

Im Falle einer Erstmanifestation eines LS bei jungen Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva, insbesondere solche mit antiandrogener Komponente einnehmen, kann das Absetzen oder der Wechsel auf eine alternative Kontrazeption zunächst vorrangig der lokalen LS-Therapie angeboten werden.

Als lokale Therapieoptionen stehen Progesteron 8 % (Crinone®) sowie auch Clobetasolpropionat 0,05% (Emovate®) zur Verfügung. Progesteron 8% (Crinone®) zeigt im Rahmen dieser Fallkontrollstudie sowohl initial als auch nach Nichtansprechen einer lokalen Therapie mit Clobetasolpropionat 0,05 % (Emovate®) gute Erfolge.

Prospektive, randomisierte Studien sollten in Zukunft die Effizienz von topischem Clobetasolpropionat 0,05 % (Emovate®), topischem Progesteron 8 % (Crinone®) und eventuell Tacrolimus und / oder Pimecrolimus lokal bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem LS vergleichen.

5 Literaturverzeichnis

Akerlund M, Almstrom E, Hogstedt S, Nabrink M (1994): Oral contraceptive tablets containing 20 and 30 µg of ethinyl estradiol with 150 µg desogestrel: Their influence on lipids, lipoproteins, sex hormone binding globulin and testosterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73, 136-143

Altmeyer P, Hoffmann K: *Basiswissen Dermatologie. Eine vorlesungsorientierte Darstellung.* W3L- Verlag. Herdecke, Bochum 2006

Altmeyer P, Paech V: *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin.* 2. vollst. überarb. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg 2011

Assmann T, Becker-Wegerich P, Grewe M, Megahed M, Ruzicka T (2003): Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 48, 935-937

Barbero M, Micheletti L, Borgno G, Cavanna L, Preti M, Ghiringhello B (1988): Vulvar dystrophies in young and premenopausal women. *J Reprod Med* 33, 555-558

Bohm M, Frieling U, Luger TA, Bonsmann G (2003): Successful treatment of anogenital Lichen Sclerosus with topic tacrolimus. *Arch Dermatol* 139, 922-924

Bracco GL, Carli P, Sonni L, Maestrini G, De Marco A, Taddei GL, Cattaneo A (1993): Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosus. A critical evaluation. *J Reprod Med* 38, 37-40

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung: Verhütungsverhalten Erwachsener. Ergebnisse der repräsentativen Befragung 2003. Auflage 1.3.07.03. Köln 2003, S.14

Carli P, Cattaneo A, De Magnis A, Biggeri A, Taddei G, Giannotti B (1995). Squamous cell carcinoma arising in lichen sclerosus: a longitudinal cohort study. *Eur J Cancer Prev* 4, 491–495

Carli P, Bracco G, Taddei GL, Sonni L, De Marco A, Maestrini G, Cattaneo A (1994): Vulvar lichen sclerosus. Immunohistologic evaluation before and after therapy. *J Reprod Med* 39, 110-114

Clifton MM, Garner IB, Kohler S, Smoller BR (1999): Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol* 41, 43–46

Cox NH, Mitchell JNS, Morley WN (1986): Lichen sclerosus et atrophicus in non-identical female twins. *Br J Dermatol* 115, 743-746

Crum CP, McLachlin CM, Tate JE, Mutter GL (1997): Pathobiology of vulvar squamous neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 9, 63-69

Dalziel K, Millard PR, Wojnarowska F (1991): The treatment of vulvar lichen sclerosus with a very potent topical corticosteroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. *Br J Dermatol* 124, 461-464

Darier J (1889): Lichen plan scereux. *Ann Dermatol Syph* 10, 447-449

Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, McKee PH, Neill SM (2000): A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol* 143, 1217-1223

DeVito JR, Merogi AJ, Vo T, Boh EE, Fung HK, Freeman SM, Cockerell C, Stewart K, Marrogi AJ (1996): Role of *Borrelia burgdorferi* in the pathogenesis morphea/ scleroderma and lichen sclerosus et atrophicus: a PCR study of thirty five cases. *J Cutan Pathol* 23, 350-358

Feige A, Rempen A, Würfel W, Caffier H, Jawny J: *Frauenheilkunde*. 1.Auflage. Urban & Schwarzenberg München 1997

Foldes-Papp Z, Reich O, Demel U, Tilz GP (2005): Lack of specific immunological disease pattern in vulvar lichen sclerosus. *Exp Mol Pathol* 79, 176–85

Friedrich EG, Kalra PS (1984): Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* 310, 488–91

Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, Mehregan AH, Schaumburg-Lever G, Lange R, Schempp C, Gollnick H (1997): Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA (*B. garinii* or *B. afzelii*) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissue of German and Japanese but not of US patients. *Arch Dermatol* 133, 41-44

Gao XH, Barnado MC, Winsey S, Ahmad T, Cook J, Agudelo JD, Zhai N, Powell JJ, Fuggle SV, Wojnarowska F (2005): The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus. *J Invest Dermatol* 125, 895-899

Goldstein AT, Marinoss SC, Christopher K (2004): Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus: a report of 4 cases. *J Reprod Med* 49, 778-780

Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M (2005): Prevalence of vulva lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 50, 477-80

Granata A, Sobbrìo GA, D'Arrigo F, Barillari M, Curasì MP, Egitto M, Trimarchi F, Granese D, Pullè C (1990): Effects of desogestrel and gestodene in low-dose oral contraceptive combinations on lipid and lipoprotein status. A randomized prospective study. *Acta Eur Fertil* 21, 143-146

Gurpide E, Marks C (1982): Influence of endometrial 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity on the binding of estradiol to receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 52, 252-255

Hallopeau H (1897): Lecons clinique sur les maladies cutanées et syphilitique. *Union Med* 43,742-747

Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, Brinkmeier T, Frosch P, Mioll I, Fritsch P, Ruzicka T, Gollnick H (2006): Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 155, 1021–1028

Hewitt J (1986): Histologic criteria for lichen sclerosus of the vulva. *J Reprod Med* 31, 781–787

Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB (1998): An immuno- histochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 105, 216–22

Jasionowski EA, Jasionowski P (1977): Topical progesterone in treatment of vulvar dystrophy. *Am J Obstet Gynecol* 127, 667-670

Jasionowski EA, Jasionowski P (1979): Further observations on the effect of topical progesterone on vulvar disease. *Am J Obstet Gynecol* 134, 565-567

Jung-Hoffmann C, Storch A, Kuhl H (1992): Serum concentrations of Ethinylestradiol, 3-Keto- Desogestrel, SHBG, CBG and Gonadotropins during treatment with a biphasic oral contraceptive containing Desogestrel; *Horm Res* 38,184–189

Kanda N, Watanabe S (2005): Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 38, 1–7

Kohlberger PD, Joura EA, Bancher D, Gitsch G, Breitenecker G, Kieback DG (1998): Evidence of androgen receptor expression in lichen sclerosus: an immunohistochemical study. *J Soc Gynecol Investig* 5, 331–333

Lorenz B, Kaufman RH, Kutzner SK (1998): Lichen sclerosus. Therapy with clobetasol propionate. *J Reprod Med* 43, 790-794

Ludwig, M : Hormonelle Kontrazeption; 1. Auflage. optimist Fachbuchverlag. Hamburg 2009

Lynch PJ, Moyal-Barrocco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J (2007): 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. *J Reprod Med* 52, 3-9

Mango D, Ricci S, Manna P, Miggiano GA, Serra GB (1996): Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception* 53, 163-170

Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F (1995): The associations between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol* 132, 197-203

Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE (1995): Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 32, 393-416

Meyrick Thomas RH, Kennedy CT (1986): The development of lichen sclerosus et atrophicus in monozygotic twin girls. *Br J Dematol* 108, 41-47

Meyrick Thomas RH, Ridley CM, Sherwood F, Black MM (1984): The lack of associations of lichen sclerosus et atrophicus with HLA A and B tissue antigens. *Clin Exp Dermatol* 9, 290-292

Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM (1996): Anogenital lichen sclerosus in women. *JR Soc Med* 89, 694–698

Neill SM, Tatnall FM, Cox NH (2002): Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 147, 640-649

Nissi R, Eriksen H, Risteli J, Niemimaa M (2006): Pimecrolimus cream 1% in the treatment of Lichen sclerosus. *Gynecol Obstet Invest* 63, 151–154

Onnis A, Nardelli GB, Lamaina V, Mozzanega B, Becagli L, Fais GF (1985): Hormonal receptors in vulvar tissues. *Eur J Gynaecol Oncol* 6, 125-128

Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA (2003): Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 362, 118-123

Powell JJ, Wojnarowska F (1999): Lichen sclerosus. *Lancet* 353(9166), 1777-1783

Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, Marren P, Welsh K (2000): Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol* 142, 481-484

Rabe T, Kowald A, Ortmann J, Rehberger-Schneider S (2000): Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol* 14, 223–230

Raudrant D, Rabe T (2003): Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 63, 463–92

Ridley CM (1993): Genital lichen sclerosis (lichen sclerosis et atrophicus) in childhood and adolescence. *J R Soc Med* 86, 69-75

Regauer S (2005): Immune dysregulation in lichen sclerosis. *Eur J Cell Biol* 84, 273–277

Regauer S, Reich O, Beham-Schmid C (2002): Monoclonal gamm T-cell receptor rearrangement in vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinomas. *Am J Pathol* 160, 1035–1045

Regauer S, Liegl B, Reich O (2005): Early vulvar lichen sclerosis: a histopathological challenge. *Histopathology* 47, 340–347

Rubin AI, Stiller MJ (2002): A listing of skin conditions exhibiting the koebner and pseudo-koebner phenomena with eliciting stimuli. *J Cutan Med Surg* 6, 29-34

Speroff L, Fritz MA: Oral contraception. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th edition. pp. 861-942. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005

Thappa DM (2004): The isomorphic phenomenon of Koebner. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 70, 187-189

Todd P, Halpern S, Kirby J, Pembroke A (1994): Lichen sclerosus and the Koebner phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 19, 262-263

Val I, Almeida G (2005): An overview of lichen sclerosus. *Clin Obstet Gynecol* 4, 808-817

Wallace HJ (1971): Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St John's Dermatol Soc* 57, 9-30

Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, Kuhl H (2003): Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 67, 25-32

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA (2003): Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 157, 218–226

Yesudian PD, Sugunendran H, Bates CM, O'Mahony C (2005): Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS* 16, 465-474

DANKE ...

... Prof. Dr. med. G. Emons.

... Prof. Dr. med. A. R. Günthert.