

Diplomarbeit

**Lasertherapie bei Frauen mit lichenoiden Erkrankungen
(LD): eine randomisierte kontrollierte Studie**

eingereicht von

Isabel Neumeier

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniela Gold, PhD

Dr. med. univ. Anna-Maria Schütz

Graz, am 28.09.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.09.2022

Isabel Neumeier eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen Personen bedanken, die mich durch meine gesamte Studienzeit begleitet haben und mir insbesondere im Rahmen meiner Diplomarbeit zur Seite standen.

Zuerst gebührt mein Dank meiner Diplomarbeitsbetreuerin Assoz. Professorin Priv-Doz. Dr. med. univ. Daniela Gold, PhD, die mich bei der Erstellung der Arbeit immerzu unterstützt und mir Rückfragen sowohl an Wochenenden als auch in späten Abendstunden schnell beantwortet hat. Auch für das Näherbringen der wissenschaftlichen Arbeit und die Zurverfügungstellung des interessanten Themas möchte ich mich herzlich bedanken.

Des Weiteren möchte ich meiner Betreuerin Dr. med. univ. Anna Maria Schütz für ihre Unterstützung, die zahlvollen hilfreichen Ratschläge und ihr ausführliches Korrekturlesen meiner Arbeit vielmals danken.

Univ.-Professor Dr. med. univ. Josef Smolle vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation hat mich freundlicherweise bei der Auswertung des Skindex-Fragebogens unterstützt. Vielen Dank dafür.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, Stefanie und Stefan Neumeier, die mich immer bei der Verwirklichung meines Traums, Ärztin zu werden, emotional und finanziell unterstützt haben. Vielen Dank zudem speziell an meine Mutter für das mehrfache Korrekturlesen meiner Diplomarbeit.

Bei meinem Freund, Julian Jaeger, möchte ich mich ganz herzlich bedanken. Er hat es auch in den vielen anstrengenden Phasen des Studiums geschafft, mir stets ein Lächeln zu entlocken und mich immer aufgemuntert. Zudem konnte ich bei allen auftretenden Excel-Problemen stets auf seine kompetente Unterstützung zählen.

Danke auch an die schöne Stadt Graz und insbesondere meinen tollen Freundinnen und Freunden dort, die Österreich zu meiner zweiten Heimat gemacht haben.

Herzlichen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen und deren Erklärung.....	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Zusammenfassung	9
Abstract.....	11
1 Einleitung	13
1.1 Lichenoide Vulvaerkrankungen.....	13
1.2 Lichen Sklerosus.....	13
1.2.1 Epidemiologie.....	13
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese	14
1.2.3 Klinik.....	14
1.2.4 Diagnostik und Histologie.....	15
1.2.5 Komplikationen und Bedeutung der Diagnose.....	15
1.3 Lichen Planus.....	17
1.3.1 Epidemiologie.....	17
1.3.2 Ätiologie und Pathogenese	17
1.3.3 Klinik.....	18
1.3.4 Diagnostik und Histologie.....	18
1.3.5 Komplikationen und Bedeutung der Diagnose.....	19
1.4 Therapiemöglichkeiten von Lichen Sklerosus und Lichen Planus	20
1.4.1 First Line Therapie LS.....	20
1.4.2 First Line Therapie LP.....	21
1.4.3 Weitere Therapiemöglichkeiten	21
1.4.3.1 Topische Therapie	22
1.4.3.2 Systemische Therapie.....	22
1.4.3.3 Energie und lichtbasierte Methoden.....	23
1.4.3.4 Lasertherapie	23
1.5 Lasertherapie.....	24
1.5.1 Fraktionierter CO ₂ -Laser	25
1.5.2 Erbium:YAG-Laser	25
1.5.3 Zulassung und U.S. Food and Drug Administration (FDA)-Warning	26
1.5.4 Studien zu CO ₂ -Lasern bei vulvären lichenoiden Erkrankungen	26
1.5.5 Studien zu nicht-ablativen Lasern bei vulvären lichenoiden Erkrankungen	27
2 Material und Methoden	29
2.1 Studiendesign.....	29
2.2 Ethische Grundsätze und Datenschutz.....	29
2.2.1 Ethikantrag	29
2.2.2 Informierte Einwilligung	30
2.2.3 Datenumgang.....	30
2.3 Zielgrößen.....	30
2.3.1 Hauptzielgröße.....	30
2.3.2 Nebenzielgrößen.....	31
2.3.2.1 Nebenzielgröße Schmerzen bei Lasertherapie	31
2.3.2.2 Nebenzielgröße Einfluss auf die Lebensqualität.....	31
2.3.2.3 Nebenzielgröße Einschätzung der Erkrankungsschwere	31
2.3.2.4 Nebenzielgröße subjektive Veränderung des Zustands	32

2.3.2.5	Nebenzielgröße klinische Zeichen und Architekturveränderungen	32
2.3.2.6	Nebenzielgröße generelle Patientinnenzufriedenheit	32
2.4	Zeitplan	32
2.5	Studienpopulation	33
2.5.1	Studieneinschlusskriterien	33
2.5.2	Studienausschlusskriterien	34
2.6	Durchführung der Lasertherapie	34
2.6.1	Laser und Einstellungen	34
2.6.2	Lasertherapieablauf	35
2.6.3	Behandlung der Kontrollgruppe	35
2.7	Studienablauf	35
2.8	Auswertung	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Patientinnenkollektiv	38
3.2	Demographische Daten	40
3.3	Hauptoutcomeparameter	41
3.3.1	Single Items vor und nach Laserbehandlung	42
3.3.1.1	Juckreiz vor und nach Laserbehandlung	42
3.3.1.2	Brennen vor und nach Laserbehandlung	43
3.3.1.3	Schmerzen vor und nach Laserbehandlung	43
3.3.2	Veränderungen innerhalb der Laser- und Sham-Lasergruppe	43
3.4	Sekundäre Outcomeparameter	46
3.4.1	Schmerz während der Lasertherapie	46
3.4.2	Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität vor und nach Behandlung .	47
3.4.3	Einschätzung der Erkrankungsschwere vor und nach Laserbehandlung	48
3.4.4	Subjektive Veränderung des Zustandes nach Behandlung	49
3.4.5	Klinische Zeichen und Architekturveränderungen vor und nach Behandlung	50
3.4.6	Generelle Patientinnenzufriedenheit nach Behandlung	51
4	Diskussion	52
5	Schlussfolgerung	56
	Literaturverzeichnis	57

Abkürzungen und deren Erklärung

CRF	Case Report Form
ELP	Erosiver Lichen Planus
FDA	U.S. Food and Drug Administration
ISSVD	International Society for the Study of Vulvovaginal Disease
LP	Lichen Planus
LS	Lichen Sklerosus
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
SCC	Squamous Cell Carcinoma
VAS	Visuelle Analogskala
VLP	Vulvovaginaler Lichen Planus
VLS	Vulvärer Lichen Sklerosus
YAG	Yttrium-Aluminium-Garnet
ZUF-8	Fragebogen zur Messung der Patient/Innenzufriedenheit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientinnenkollektiv der Diplomarbeit im Flussdiagramm	39
Abbildung 2: Boxplots der VAS-Scores Subjektive Beschwerden, Juckreiz, Brennen und Schmerz der Laser- und der Sham-Lasergruppe bei Visit 1 und Visit 3.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten	40
Tabelle 2: VAS-Scores Subjektive Beschwerden, Juckreiz, Brennen und Schmerz für Visit 1 und Visit 3	42
Tabelle 3: Veränderungen der VAS-Scores Subjektive Beschwerden, Juckreiz, Brennen und Schmerz bei Visit 3 im Vergleich zu Visit 1	44
Tabelle 4: Schmerz der Patientinnen während der ersten und zweiten Behandlung auf der VAS	46
Tabelle 5: Adverse Events	46
Tabelle 6: mittels Skindex-Score ermittelter Einfluss auf die Lebensqualität bei Visit 1 und Visit 3	47
Tabelle 7: durch PGI-S ermittelte Erkrankungsschwere vor und nach beiden Behandlungen (Visit 1 und Visit 3)	48
Tabelle 8: durch PGI-I ermittelte subjektive Veränderung des Krankheitszustandes beim Follow-Up (Visit 3)	49
Tabelle 9: Klinische Zeichen und Architekturveränderungen der Vulva dargestellt mittels klinischem LS Score vor und nach Behandlung (Visit 1 und Visit 3)	50
Tabelle 10: Generelle Patientinnenzufriedenheit der Lasergruppe und Sham-Lasergruppe erhoben beim Follow-Up (Visit 3) mittels ZUF-8	51

Zusammenfassung

Einleitung: Lichen Sklerosus und erosiver Lichen Planus sind lichenoid chronisch verlaufende Hauterkrankungen. Die typischen Symptome der beiden anogenitalen Erkrankungen sind Juckreiz, Brennen und Schmerz. Bei unzureichender Therapie können die Erkrankungen zu Vernarbungen und einem erhöhten Risiko für Plattenepithelkarzinome der Vulva führen.

Die Anwendung von topischen Steroiden und anschließender Erhaltungstherapie (Goldstandard) ist nicht für alle Patientinnen ausreichend und es werden weitere Therapieoptionen benötigt. In zwei Studien konnte ein positiver Effekt von nicht-ablativen Lasern auf lichenoiden Erkrankungen festgestellt werden. Nicht-ablative Lasertherapie kann durch Erhitzung des Gewebes zu einem Remodelling des Gewebes führen und damit zu einer Symptomverbesserung, ohne dass es dabei zur Ablation der Epidermis kommt.

Ziel: Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit in einer randomisierten kontrollierten Studie von nicht-ablativer Lasertherapie mittels Er:YAG-Laser im Genitalbereich bei Frauen mit Lichen Sklerosus und erosivem Lichen Planus verglichen mit einem Sham-Laser.

Methoden: Die Diplomarbeit beschäftigt sich mit einer deskriptiven Zwischenauswertung der randomisierten kontrollierten Studie „Laser therapy in women with lichenoid disorders: A randomized controlled trial (LISER)“. Die Patientinnen wurden 1:1 in eine Laser- (Studiengruppe) und eine Sham-Lasergruppe (Kontrollgruppe) randomisiert. Jede der verblindeten Patientinnen erhielt zwei Behandlungen. Hauptzielgröße war die Veränderung der subjektiven Beschwerden mittels VAS von 0-10, die sich aus den Symptomen Juckreiz, Brennen und Schmerz zusammensetzte. Die Datenerhebung erfolgte bei Baseline und dreimonatigem Follow-Up. Die Nebenzielgrößen wurden mittels Hautfragebogen Skindex, der PGI-S, der PGI-I, dem klinische LS Score nach Günthert et al. und dem ZUF-8 ermittelt. Die Patientinnen bewerteten die Schmerzen während der Lasertherapie mittels VAS von 0-10 bei Baseline und einen Monat nach der jeweiligen Lasertherapie.

Ergebnisse: Es konnten bis dato 24 Patientinnen aus der Studie in die Diplomarbeit einbezogen werden, wobei 12 Patientinnen der Lasergruppe und 12 der Sham-Lasergruppe zugeteilt waren. Beim dreimonatigen Follow-Up kam es in beiden Gruppen zu einer Reduktion des Medians des VAS-Scores der subjektiven Beschwerden. Es scheint, dass die Lasergruppe, bezogen auf die Single Items Juckreiz und Brennen, eine deutlichere Reduktion auf der VAS erreichte und es beim Single Item Schmerz in der Lasergruppe häufiger zu einer Reduktion der Beschwerden kam. In beiden Gruppen traten keine

schweren unerwünschten Nebenwirkungen auf. Es kam in beiden Gruppen zu einer geringen Verbesserung der Lebensqualität ermittelt mit dem Hautfragebogen Skindex. Die klinischen Zeichen und Architekturveränderungen schienen in der Lasergruppe im Vergleich zur Sham-Lasergruppe reduzierter. In beiden Gruppen war die Zufriedenheit mit der Behandlung hoch.

Schlussfolgerung: Erste Datenauswertungen deuten darauf hin, dass die Lasertherapie einen Benefit für behandlungsresistente Formen von genitalem LS und LP haben könnte und gut toleriert wird. Dieses Ergebnis muss allerdings unter Vorbehalt der zu kleinen Stichprobengröße und der ausschließlich deskriptiven Auswertung gesehen werden. Ein endgültiges Ergebnis ist abzuwarten.

Abstract

Introduction: Lichen sclerosus (LS) and erosive lichen planus (ELP) are lichenoid chronic skin diseases. The typical symptoms of both anogenital diseases are itching, burning and pain. If insufficiently treated, these diseases can lead to scarring and an increased risk of squamous cell carcinoma of the vulva.

The use of topical steroids followed by maintenance therapy (gold standard) is not satisfactory for all patients and additional treatment options are needed. Two studies have shown a positive effect of non-ablative laser therapy on lichenoid diseases. Non-ablative laser therapy can lead to tissue remodeling by heating up the tissue and thus to symptom improvement without ablation of the epidermis.

Objective: To investigate the efficacy of non-ablative laser therapy using Er:YAG laser in the genital area in women with LS and ELP compared with sham laser in a randomized controlled trial.

Methods: This thesis is a descriptive interim analysis of the ongoing randomized controlled trial "Laser therapy in women with lichenoid disorders: A randomized controlled trial (LISER)". Patients were randomized 1:1 into a laser group (study group) and a sham laser group (control group). Each of the blinded patients received two treatments. Primary outcome was „change in subjective discomfort“, which consisted of the symptoms itching, burning and pain. Data collection was performed at baseline (Visit 1) and three-month (Visit 3) follow-up by VAS of 0-10. Secondary outcome measures were evaluated with the help of the Skindex questionnaire, the PGI-S, the PGI-I, the clinical LS score according to Günthert et al. and the ZUF-8. Patients rated pain during laser therapy using VAS from 0-10 after each treatment at baseline and after one month (Visit 2).

Results: To date, 24 patients from the study have been included in the thesis, with 12 patients assigned to the laser group and 12 to the sham laser group. At the three-month follow-up, there was a reduction in the median VAS score of subjective discomfort in both groups. However, it appears that the laser group achieved a clearer reduction on the VAS related to the single items of itching and burning, and there was a more frequent reduction in the single item of pain in the laser group. No severe adverse events occurred in either group. According to the Skindex there was a small improvement in quality of life in both groups. Clinical signs appeared to be more reduced in the laser group compared to the sham laser group. Satisfaction with treatment was high in both groups.

Conclusion: Preliminary data analysis suggests that laser therapy may have a benefit for treatment-resistant forms of genital LS and LP and was well tolerated. However, this result must be viewed with caution due to the small sample size and the exclusively descriptive analysis. Final results need to be awaited.

1 Einleitung

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die Problemstellung der Arbeit und definiert ihre Ziele. Es werden grundlegende Fakten über lichenoider Erkrankungen der Vulva, ihre Therapie und insbesondere das Potential der Lasertherapie dargestellt.

1.1 Lichenoider Vulvaerkrankungen

Die beiden Dermatosen Lichen Sklerosus und Lichen Planus zählen zu den lichenoiden Vulvaerkrankungen [1]. Der erosive genitale Lichen Planus und der genitale Lichen Sklerosus ähneln sich bezüglich Symptomatik, Therapie und Spätfolgen (siehe Kapitel 1.2 und Kapitel 1.3) [2-4]. Im Folgenden wird daher zunächst auf den genital häufiger vorkommenden Lichen Sklerosus [5] eingegangen. Im Anschluss wird der genitale Lichen Planus beschrieben, wobei vor allem die Unterschiede der beiden Hauterkrankungen herausgearbeitet werden.

1.2 Lichen Sklerosus

Lichen Sklerosus (LS) ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die am häufigsten in der Anogenitalregion auftritt. Die Erkrankung wurde erstmals 1887 von Hallopeau beschrieben. LS ist der von der *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD)* bevorzugte Terminus, weitere Synonyme sind u.a. Lichen Sklerosus et Atrophicus, Weissfleckerdermatose, Kraurosis Vulvae [6, 7].

LS ist eine progredient verlaufende Erkrankung, die asymptomatisch sein kann oder durch Symptome wie Juckreiz und Schmerzen auffällt [7-9].

1.2.1 Epidemiologie

LS tritt am häufigsten bei postmenopausalen Frauen in der fünften bis sechsten Lebensdekade auf [7, 8]. LS wird aber auch oft bei Kindern in der Prämenarche diagnostiziert [10] und stellt einen der häufigsten Gründe für einen Besuch bei einem Gynäkologen/In im Kindesalter dar [11]. Grundsätzlich kann LS in jedem Alter und Kindesalter auftreten, wobei Kinder unter zwei Jahren nur selten betroffen sind. Die Erkrankung betrifft beide Geschlechter, Frauen jedoch häufiger [7]. Das Erkrankungsverhältnis zwischen Frauen und Männern variiert dabei in verschiedenen Studien stark von 10:1 bis 3:1 [6, 9, 12]. Meist vergehen vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose mehrere Jahre [13]. Eine genaue Prävalenz ist nicht bekannt, da nicht alle Patient/Innen einen Arzt/Ärztin aufsuchen, entweder weil die Krankheit asymptomatisch verläuft oder aus Scham. Generell wird davon ausgegangen, dass die

Erkrankung unterdiagnostiziert ist und der diagnostische Fokus oft auf anderen Krankheitsbildern liegt [2, 7].

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung von LS ist nicht geklärt [2, 11, 14]. Vermutlich spielen bei der Pathogenese von LS mehrere Faktoren eine Rolle, wie genetische, autoimmunologische, infektiologische und lokale Einflüsse wie Sonnenbrände und Narben [7]. Bereits 1999 wiesen Farrell et al. in ihrer Studie immunologische Veränderungen der an LS beteiligten Hautareale nach [15]. Im Originalartikel von Terlou et al. konnte festgestellt werden, dass es sich bei LS (und LP) um eine Th1 Zellen vermittelte Immunantwort handelt. Zusätzlich wurde in der Studie eine erhöhte Expression von miR-155 gefunden, die auch bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen beobachtet wird [16]. In mehreren Studien wurde festgestellt, dass bei Frauen mit LS häufiger eine andere Immunerkrankung vorliegt [7, 12, 17]. Dies kann als weiteres Zeichen für einen autoimmunologischen Hintergrund gewertet werden.

Für eine genetische Prädisposition spricht ein gehäuftes Auftreten von LS innerhalb von Familien. Dabei kann vor allem eine Assoziation von LS mit der Klasse II HLA Antigen DQ7 nachgewiesen werden [7, 9, 18].

1.2.3 Klinik

LS tritt vor allem im Anogenitalbereich auf. Hier können sich die Hautveränderungen in Form einer Acht um Vulva und Anus präsentieren [7, 13] und liegen eher symmetrisch vor. LS betrifft nur in sehr seltenen Fällen die vaginale Mukosa [19].

Bei den Hautveränderungen handelt es sich um weißliche bis elfenbeinfarbene und perlmuttartig glänzende Läsionen [11]. Zusätzlich können auch Teleangiektasien¹, Purpura² und Erosionen³ vorhanden sein. Auch perianale Fissuren⁴ und Fissuren der Interlabialfalten kommen vor [7, 8, 13]. Am Rand findet man häufig entzündliches Gewebe und Rhagaden⁵ [11]. Im Verlauf kann es zu Hyperkeratose⁶, sklerosierten Plaques und Atrophie⁷ der Haut kommen. Die Vernarbung führt zu Architekturveränderungen, wie Fusion der Labia minora oder auch zur kompletten Resorption der Labia minora. Teilweise

¹ Erweiterung oberflächlich liegender kleiner Blutgefäße

² punktförmige Hauteinblutungen

³ Defekt der Haut, der maximal bis zur Basalmembran reicht

⁴ Schmerzhafter Einriss der Haut oder Schleimhaut

⁵ Hauteinriss der Epidermis

⁶ verstärkte Verhornung

⁷ Gewebeschwund

bewirkt die Vernarbung auch eine Klitorisphimose oder eine Verengung des Introitus [7, 13].

Typische Symptome der Patientinnen sind Jucken und Brennen. Aus der Fusion der kleinen Labien resultiert in manchen Fällen eine Dysurie⁸. Ein häufiges Symptom, bedingt durch die Verengung des Introitus, stellt eine Dyspareunie⁹ dar [6, 13, 20, 21], die in starker Ausprägung bis zur Kohabitationsunfähigkeit führt [11].

Bei präpubertären Mädchen besteht aufgrund der klinischen Zeichen des LS eine Verwechslungsgefahr mit sexuellem Missbrauch [7, 21]. Besonders bei Kindern kann sich LS auch mit Obstipation und anderen gastrointestinalen Symptomen, wie zum Beispiel analen Fissuren und Defäkationsschmerz, bemerkbar machen [6, 22].

1.2.4 Diagnostik und Histologie

Bei typischer Klinik ist eine Blickdiagnose möglich und eine bestätigende Biopsie nicht zwingend erforderlich. Besonders bei Kindern sollte eine Biopsie eher vermieden werden [23]. Sinnvoll ist sie bei atypischen Zeichen, einer unsicheren Diagnose [2, 21] und zur Differenzierung zwischen einem LS und einem LP erosivus [7]. Eine Biopsie wird weiters bei nicht erfolgreicher Therapie empfohlen und ist bei Verdacht auf neoplastische Veränderungen [2, 21].

LS zeigt sich in der histologischen Befundung klassischer Weise durch ein sklerotisches Band im Stratum Papillare. Typischerweise lassen sich zusätzlich ein Verlust an Elastinfasern und abnormale Kollagenfasern erkennen. Häufig sind in den Präparaten auch intraepitheliale Lymphozyten, Akanthose, ektatische Gefäße und eine Verdickung der Basalmembran zu sehen [24, 25]. Die Inflammation betrifft dabei alle Schichten der Haut [7].

1.2.5 Komplikationen und Bedeutung der Diagnose

Bei LS handelt es sich um eine chronisch verlaufende Erkrankung, für die es bis jetzt nur symptomatische Behandlungsansätze aber keine kausale Therapie gibt [7]. Bereits im Kindesalter auftretender LS verschwindet meist nicht in der Pubertät [26]. Aufgrund der möglichen Progression der Erkrankung leben viele der Patientinnen in ständiger Angst, ihre lichenoiden Erkrankung könnte sich verschlechtern [7].

Eine vollständige Remission ist nur in circa einem Fünftel aller Fälle zu erreichen, die Mehrzahl der Patientinnen erfährt maximal eine Linderung der Beschwerden [8]. Unter

⁸ Schmerzen beim Harnlassen

⁹ Schmerzen beim Geschlechtsverkehr

laufender Therapie wird zwar ganz oder teilweise eine Kontrolle der Inflammation erzielt, dennoch führen die bleibenden Symptome häufig zu einer Einschränkung im Alltag [7]. Selbst durch die Behandlung mit potenten Steroiden kann, falls das überhaupt gelingt, nur eine vorübergehende Remission erzielt werden [27].

Die fortbestehenden Beschwerden wie Juckreiz und Schmerzen können die Lebensqualität der betroffenen Personen stark beeinträchtigen [7].

Besonders die sexuelle Funktion ist betroffen. Viele Patientinnen geben an, an Dyspareunie bis hin zu Aparenie¹⁰ zu leiden oder auch Probleme zu haben, einen Orgasmus zu erreichen [28].

Verläuft LS aufgrund einer verspäteten Diagnose, nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie oder Non-Compliance progredient, kann die Vernarbung zu einer gestörten Vulvaarchitektur führen. Dies kann sich durch Fusion der Labien in Form einer Introitusstenose¹¹ äußern oder auch in einer Klitorisphimose (=buried clitoris) [7, 8]. Zur Wiederherstellung der Vulvaarchitektur können Operationen in Betracht gezogen werden [28], wie die Erweiterung des Introitus oder das Herauspräparieren der Klitoris [7].

LS der Vulva ist mit einem *squamos cell carcinoma* (SCC)¹² der Vulva assoziiert [8, 9, 29]. Das Lebenszeitrisiko aller Frauen an einem SCC der Vulva zu erkranken, liegt je nach Herkunftsland zwischen 0,3 bis 0,6 % [30-32]. Das Lebenszeitrisiko bei Patientinnen mit LS hingegen liegt laut Powell et al. bei 4 bis 5 % [7], in der Studie von Walkden et al. wird sogar ein Risiko von 7 % angegeben. Das spiegelt ein großes Problem wider, da LS histologisch und klinisch unterdiagnostiziert ist und das Vulvakarzinom eine schlechte Prognose hat [33].

Des Weiteren vermutet man auch ein gehäuftes Auftreten des vulvären verrukösen Karzinoms bei Patientinnen mit LS [34].

Die Ursache für die maligne Transformation ist noch nicht vollständig geklärt [7, 9].

¹⁰ Unfähigkeit zum Geschlechtsverkehr

¹¹ Verengung

¹² Plattenepithelkarzinom

1.3 Lichen Planus

Nach der Lokalisation der Krankheit unterscheidet man drei Hauptkategorien. Den kutanen LP, den mukösen LP und den der Hautanhangsgebilde. Zusätzlich gibt es nicht klassifizierte Formen [3]. Der muköse LP verläuft, anders als der kutane, meist chronisch und betrifft am häufigsten die Mundschleimhaut. Neben der Mundschleimhaut können auch andere Schleimhäute wie Vulva, Vagina und seltener Anus, Ösophagus, äußerer Gehörgang und Konjunktiven betroffen sein [4, 35, 36]. Untersuchungsgegenstand meiner Arbeit ist die vulvovaginale Form des LP (VLP). Hier unterscheidet man morphologisch die papulosquamöse, die hypertrophe und die erosive Form. Die erosive Form tritt genital am häufigsten auf [3, 4, 37].

1.3.1 Epidemiologie

Frauen haben ein höheres Risiko einen mukösen LP zu entwickeln. Das Verhältnis von Frauen zu Männern entspricht 2:1 [4]. Der Anteil an Frauen, die neben einem oralen LP an einem VLP leiden, variiert in der Literatur zwischen 15 und 51 % [4, 35, 38]. Erste Symptome des VLP treten häufig, wie beim anogenitalen LS, in der sechsten Lebensdekade auf [36, 38]. Der angegebene Inzidenzpeak wird zwischen 30 bis 60 Jahren weit gefasst [39]. Anders als bei LS sind Kinder von der Erkrankung so gut wie nie betroffen [39].

VLP ist vermutlich unterdiagnostiziert, weil selbst bei Patientinnen mit oralem LP häufig keine vulvovaginale Kontrolle durchgeführt wird. Aus diesem Grund und wegen des Auftretens von asymptomatischen und unauffälligen Läsionen, ist die Prävalenz unklar [35].

1.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Auch bei LP geht man von einer Autoimmunkomponente aus [36, 39, 40]. Man vermutet, dass sich autoaggressive T-Zellen gegen die basalen Keratinozyten richten. Es ist nicht bekannt, wie es zu deren Aktivierung kommt. Eine Hypothese ist, dass aktivierte T-Gedächtniszellen nach durchgemachter Virusinfektion mit weiteren Antigenen kreuzreagieren. Diese Kreuzreaktion wird möglicherweise durch Medikamente, Kontaktallergene und weitere Viren hervorgerufen und die Ursache für den epidermalen Schaden sein [41].

Beta-Blocker, Antimalariamedikamente und Diuretika kommen als Trigger für LP in Frage. In verschiedenen Studien wurde auch eine Assoziation zwischen Hepatitis C und LP gefunden [36, 39, 42]. Autoimmunerkrankungen wie Alopezia Areata und Colitis Ulzerosa

treten bei Patient/Innen mit LP häufiger auf als in der Normalbevölkerung, was die Autoimmunhypothese zusätzlich stützt [43].

1.3.3 Klinik

Die genitale muköse Form, besonders die erosive Unterform, manifestiert sich meist am hinteren Vestibulum der Vulva und dehnt sich häufig auf die Labia minora aus [35, 36]. Im Gegensatz zum LS betreffen die Hauteffloreszenzen beim LP auch die Vaginalschleimhaut und die Mundschleimhaut, was für die klinische Untersuchung wichtig ist. Da der Anus seltener betroffen ist, fehlt außerdem die typische Anordnung der Hautveränderungen in Form einer Acht, wie sie bei LS vorliegt [35, 36, 40]. Bei Mitbetroffenheit der Vagina sind vaginale Blutungen, die spontan oder bei Berührung auftreten, möglich [35, 36]. Andere Symptome wie Brennen und Schmerzen entsprechen denen von LS [35, 40, 44].

Die Hautveränderungen bestehen aus scharf begrenzten Erosionen, begleitet von hyperkeratotischen weißen Rändern, glänzenden Erythemen (besonders auch am Introitus), sowie Wickham Striae¹³ [35, 36, 40]. Oft tritt zusätzlich zu diesen Hauteffloreszenzen eine Vulvovaginitis auf. Selten findet man hyperkeratotische Läsionen wie Papeln oder Plaques mit unregelmäßigem Rand vor [35].

Die sichtbaren Spätfolgen sind, wie auch beim LS, Veränderungen der Vulvaarchitektur, Vernarbungen, Synechien¹⁴ und Obliteration des Vestibulums [35, 38, 44].

1.3.4 Diagnostik und Histologie

Durch eine Blickdiagnose ist bei genitalem LP eine Unterscheidung zu anderen Differentialdiagnosen wie Candidiasis, Carcinoma in situ und LS nicht immer möglich [35, 38, 44]. Durch die entwickelten diagnostischen Kriterien von Wu et al. soll die Blickdiagnostik erleichtert werden. Sie umfassen vorhandene Erosionen, glänzende Erytheme, orale Beteiligung, die Empfindung von Schmerz beziehungsweise Brennen und einen hyperkeratotischen Rand. Treffen zwei oder mehr der Kriterien zu, kann die Diagnose LP gestellt werden [44].

Aus der Auswertung der Studie von Simpson et al. geht hervor, dass gut die Hälfte (52 %) der Expert/Innen eine rein klinische Diagnose als ausreichend erachtet. Eine Biopsie sollte laut 92 % der Expert/Innen jedoch bei unklarer Diagnose und zum Ausschluss bei Verdacht auf Malignität durchgeführt werden [40]. Idealerweise sollte die Biopsie im

¹³ weiße, farnartige, netzartige feine Hautstreifen

¹⁴ bindegewebige Verwachsung von normalerweise getrennten Gewebsschichten

Wickhäm-Phänomen entnommen werden, da die histologische Diagnose außerhalb der Läsion schwierig ist [36].

Typischerweise lässt sich in der Histologie ein klar abgrenzbares, bandartiges Entzündungsinfiltrat, vor allem aus Lymphozyten bestehend, in der oberflächlichen Dermis erkennen. Des Weiteren zeigen sich Zeichen der Degeneration der Basalzellschicht [40, 42].

1.3.5 Komplikationen und Bedeutung der Diagnose

Im Gegensatz zu anderen Formen des LP handelt es sich bei den mukösen Formen, wie auch beim LS, um eine chronisch verlaufende Erkrankung. Die erosive Form ist besonders schwer behandelbar und deren Probleme und Komplikationen gleichen denen des LS. Daher sind Aufklärung und Langzeit Follow-Up gleichermaßen durchzuführen [35, 36, 38, 44].

Aufgrund geringer Fallstudien und Probandinnen ist die Inzidenz für die Entwicklung eines SCC auf dem Boden eines VLP nicht bekannt [35, 36]. Die Entstehung von Karzinomen wurde beschrieben [45, 46]. Es könnte ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von vulvären Karzinomen bei erosivem LP (ELP) bestehen [35, 36, 38].

1.4 Therapiemöglichkeiten von Lichen Sklerosus und Lichen Planus

Für die Erkrankungen LS und LP gibt es bis jetzt keine kausale Therapie [47, 48]. Die Behandlungsziele sind deshalb die Verhinderung einer Progredienz und die Verbesserung der bestehenden Symptome. Im Idealfall kommt es zur Remission [2, 3, 21]. Besonders wichtig sind die Vermeidung von Narbenbildung und damit die Entstehung anatomischer Veränderungen und die Verhinderung der malignen Transformation [27, 49, 50].

1.4.1 First Line Therapie LS

Die Haupttherapie von LS besteht laut S3 Leitlinie von Kirtschig et al. in der Gabe von topischen Kortikoiden. Da für die Behandlung von LS mit topischem Clobetasolpropionat die meisten klinischen Studien vorliegen, gilt die Verwendung dieses Kortikosteroids als Goldstandard [2]. Bracco et al. wiesen bereits 1993 in einer klinischen Studie nach, dass es unter der Gabe von topischem Clobetasolpropionat bei 75 % der an LS erkrankten Patientinnen zu einer Remission der Symptome gekommen ist [51]. Es können aber auch andere potente und superpotente Kortikosteroide genutzt werden [49]. In der Studie von Virgili et al. konnte für Mometasonfuroat beispielsweise die gleiche Effizienz und Verträglichkeit gezeigt werden [52].

Als Initialtherapie zur Remissionsinduktion wird eine dreimonatige Anwendung des sehr potenten Steroids Clobetasolpropionat empfohlen. Die genaue Anwendung ist nicht standardisiert, soll jedoch laut Leitlinie im ersten Monat 1-2 mal täglich und in den folgenden zwei Monaten täglich verwendet werden [2].

Verhalten sich die Patientinnen bezüglich der Anwendung compliant¹⁵, kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Symptome und klinischen Zeichen im Vergleich zu Patientinnen, die sich nicht immer an die Anwendungsvorgabe halten [53].

In einem Follow-Up nach 6 Wochen sollten die Patientinnen nochmals auf die Möglichkeit einer malignen Transformation aufmerksam gemacht werden und auf die Wichtigkeit der Durchführung der Initialtherapie bis zur Normalisierung der Haut, die gewöhnlicherweise erst nach Symptomverbesserung auftritt [49]. Falls die Patientinnen nicht oder nicht ausreichend auf topische Kortikosteroide ansprechen, muss für sie eine weitere Therapie gefunden werden [54].

Bei anhaltender Aktivität der Erkrankung und zur Verhinderung von Narbenbildung und maligner Transformation folgt nach Initialtherapie mit topischen Kortikosteroiden oft eine

¹⁵ Bereitschaft den Therapieempfehlungen zu folgen und diese beizubehalten/ Therapietreue

Erhaltungstherapie mit angepasster Dosis und Potenz. Die Dosis muss auch im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen wie Erytheme, Hautatrophie, Candidose und Schmerzen optimiert werden [2, 13, 27, 49].

Die Studienlage zur Langzeittherapie ist zwar nicht ausreichend [49], allerdings konnte in der Langzeitstudie von Renaud-Vilmer et al. festgestellt werden, dass der Effekt der Kortikoidtherapie nur als vorübergehend angesehen werden kann und es nach Absetzen der Therapie bei über 80 % der Patientinnen zu Rückfällen kam. Eine Langzeittherapie erscheint daher sinnvoll [27].

1.4.2 First Line Therapie LP

Die Therapie von LP richtet sich nach der Form des LP. Die erosive Form des genitalen LP ist schwer zu behandeln. Die europäische S1 Guideline empfiehlt für die Therapie des erosiven LP, wie bei der Therapie des LS, die Anwendung von topischen potenten oder ultrapotenten Kortikosteroiden. Diese sollen auch intravaginal angewendet werden [3].

Laut einer prospektiven Kohortenstudie von Cooper et al. wird eine Anwendung von ultrapotenten Kortikoiden zweimal täglich für drei Monate initial angeraten. Die topische Kortikoidtherapie führte in der Studie in 75 % der Fälle zu einer Verbesserung der Symptome, circa die Hälfte der Patientinnen wurde asymptomatisch [55].

Zusätzlich soll bei genitalem LP eine Überprüfung der Dauermedikation stattfinden, da die Einnahme von Betablockern und nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) mit LP assoziiert sein kann. Bei Auftreten von LP unter Anwendung eines dieser Pharmaka sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden [56].

Wie auch bei LS zielt die Behandlung des LP, außer auf die Symptomkontrolle, auch auf die Verhinderung von Narbenbildung und deren Folgen, sowie die Prävention von maligner Transformation. Deshalb ist auch bei der Therapie von LP ein Langzeit Follow-Up wichtig [3].

1.4.3 Weitere Therapiemöglichkeiten

Weil mit topischen Steroiden allein in 30-40 % der vulvovaginalen LS- und LP-Fälle keine ausreichende Krankheitskontrolle und Symptomreduktion erzielt werden kann [8, 27, 50, 55] und selbst bei bis zu einem Viertel der LP-Patientinnen, die initial auf topische Steroide ansprechen, diese Therapie auf Dauer nicht ausreicht, werden alternative Behandlungsmöglichkeiten als Secondline-Therapie benötigt [48, 50].

Die Evidenz für weitere Therapieansätze zur Behandlung von LS und LP ist sehr begrenzt. Wegen der geringen Anzahl an vorhandenen Studien besteht Unklarheit bezüglich der Auswahl von weiteren Behandlungsoptionen als Zweitlinientherapie [2, 3, 57].

1.4.3.1 Topische Therapie

In den Guidelines für LS und LP werden bei frustraner Therapie mit topischen Kortikoiden topische Calcineurininhibitoren vorgeschlagen [2, 3]. Die Wirksamkeit für die Anwendung von topischem Tacrolimus und Pimecrolimus wurde in einigen Studien, allerdings nur mit geringen Fallzahlen, untersucht [58-62]. Bei schlechtem Ansprechen der initialen Kortisontherapie eines erosiven LP konnte in zwei kleinen Studien mit jeweils 11 und 16 Teilnehmerinnen durch die Behandlung mit Tacrolimus beziehungsweise mit Pimecrolimus eine Verbesserung der Symptome und verbesserte Krankheitskontrolle unter nur geringen Nebenwirkungen erreicht werden [62, 63].

Die Behandlung mit topischem Tacrolimus bei LS erwies sich ebenfalls als effektiv und sicher [58, 64], die Zeitspanne bis zur Symptomlinderung war aber, verglichen mit topischen Kortison, länger [58]. Therapieversuche mit Pimecrolimus bei anogenitalem LS erzielten ebenfalls eine Verbesserung der Symptome bis hin zur Remission, allerdings war die Behandlung mit topischem Clobetasol im Vergleich effektiver [59-61].

Im Januar 2015 wurde bezüglich der Nutzung von topischen Calcineurininhibitoren eine FDA-Warning Letter¹⁶ der höchsten Kategorie herausgegeben, da durch die Anwendung potentiell ein erhöhtes Risiko für Malignome besteht und keine ausreichenden Langzeitdaten zur Therapie vorhanden sind [65]. Allerdings konnten während der Follow-Up-Periode der Studie von Funaro et al. keine Malignome festgestellt werden und ein Einsatz bei therapierefraktärem LS und LP wird derzeit diskutiert [3, 58].

Aufgrund mangelnder Studienlage oder geringem Effekt erhalten andere topische Therapieversuche wie zum Beispiel mit Retinoiden, Vitamin E oder humanen Fibroblasten keine Empfehlung [2].

1.4.3.2 Systemische Therapie

Neben den topischen Anwendungen kommt auch eine systemische Therapie bei schweren Verläufen und therapieresistenten Fällen in Betracht [2, 3, 50, 66]. Für die systemische Therapie gibt es mehrere Möglichkeiten, jedoch fehlt auch hier die Evidenz. Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Simpson et al. sollte untersuchen, welche systemische Therapie zusätzlich zu topischen Kortikoiden die beste Wirksamkeit zur

¹⁶ Schriftliche Mitteilung der Food and Drug Administration

Behandlung von ELP erreicht. Geplant war der Vergleich von Prednisolon, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat und Hydroxychloroquin. Da die gewünschte Anzahl an Studienteilnehmenden nicht rekrutiert werden konnte, wurde die Studie eingestellt [67]. Orale Kortikoide kommen bei systemischer Therapie am häufigsten zum Einsatz. Sie haben sich als effektiv herausgestellt. Sowohl bei erosiven LP als auch bei LS war eine Kurzzeitanwendung von oralem Prednisolon wirksam und wurde gut vertragen [49, 50]. Aufgrund der Nebenwirkungen von systemischen Kortikoiden sind diese nur für die initiale Therapie, bis zur ersten Krankheitskontrolle, geeignet [4, 50]. Weitere systemische Therapieversuche gibt es mit Mycophenolat Mofetil, Methotrexat [3], Hydroxychloroquin [50], Retinoiden [68] und Ciclosporinen [69].

1.4.3.3 Energie und lichtbasierte Methoden

Sowohl für genitalen LS als auch für LP existieren zusätzliche Therapieversuche mit photodynamischer Therapie [70, 71], Versuche mit fokussiertem Ultraschall [72] und Phototherapie für LS [73, 74]. Hierbei handelt es sich jedoch nur um sehr kleine Fallzahlen und Fallstudien.

Energie und lichtbasierte Methoden werden in der S1 Guideline für genitalen LP nicht erwähnt [3]. Bei LS können laut S3 Leitlinie eine photodynamische Therapie oder Phototherapie bei Versagen der First Line Therapie erwogen werden [2].

1.4.3.4 Lasertherapie

Laserbehandlungen führen durch Erhitzung des Gewebes zur Induktion von Neokollagenese und Neovaskularisation und dadurch zu einem Remodelling des Gewebes (Kapitel 1.5) [75-77].

1.5 Lasertherapie

Im LASER (Akronym für Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) wird durch Zuführen von Energie aus einem Medium, wie Kristallen oder Flüssiggasen, ein nahezu parallel ausgerichteter Strahl aus Photonen gleicher Wellenlänge erzeugt und verstärkt, der dadurch eine hohe Intensität erlangt und auf sehr kleine Bereiche fokussiert werden kann.

Die verschiedenen Gewebe des menschlichen Körpers haben unterschiedliche Absorptionsspektren, weshalb je nach Gewebeart eine andere Wellenlänge des Lasers optimal ist [78].

Lasertherapie findet bereits regelmäßig Anwendung in medizinischen Fachbereichen wie der Dermatologie und Ophthalmologie [79, 80]. Aber auch in der Gynäkologie wird die Lasertherapie bereits seit über 40 Jahren eingesetzt, um Krankheitsbilder wie beispielsweise durch HPV verursachte Kondylome zu behandeln [75].

Seit neuerem hat die Lasertherapie auch verstärkt in anderen Behandlungsfeldern der Gynäkologie Eingang gefunden, wie dem genitourinären Syndrom der Menopause (GMS), dem Vaginalen Relaxationssyndrom, der Stressinkontinenz, bei Vulvodynie, Vaginalprolaps und eben dem Lichen Sklerosus [75].

Für die genitale Therapie werden zwei Haupttypen an Lasern verwendet: der ablativ CO₂-Laser und der Erbium:YAG-Laser im nicht ablativen Modus [75]. Beide Laser bewirken ein Remodelling des subepithelialen Bindegewebes durch Stimulation von Neokollagenese und Neoelastinogenese [75, 76], wodurch die Restrukturierung der Lamina propria induziert wird [77]. Zudem führt die Laserbehandlung zu Mikrovaskularisation und Neoangiogenese [77] und zur Vermehrung der Fibroblasten [48].

Kollagen und Elastin sind die Hauptbestandteile der extrazellulären Matrix. Kollagen ist für die Festigkeit und Elastin für die Elastizität des Gewebes verantwortlich. Beide werden von Fibroblasten produziert. Durch die Laserbehandlung kann durch Entzündungsmediatoren, aus vaskulären Epithelzellen, die Kollagensynthese und Elastinproduktion angeregt werden [76].

Diese Effekte der Lasertherapie auf das Gewebe haben in klinischen Studien zu einer Verbesserung von Symptomen wie Juckreiz, Dyspareunie, Schmerzen, Brennen und vaginaler Trockenheit geführt. Dabei handelt es sich um Studien zu GMS [77, 81, 82], vulvovaginaler Atrophie [83] und Stressinkontinenz [84].

VLS und VLP Patientinnen leiden an Hyperkeratose, Atrophie der Epidermis, Degeneration von Basalzellen und Leukozyteninfiltraten, wobei die krankhafte Verteilung

der Kollagenfasern eine wichtige Rolle spielt. Daher entstand die Hypothese, dass jene Patientinnen von einer Lasertherapie, die wiederum zu einem Remodelling des Gewebes führt, profitieren könnten [48, 76, 85]. Die Dysregulation der Signalwege in der dermalen-epidermalen Junctionszone, die bei Lichenerkrankungen auftritt, könnte zusätzlich therapiert werden [54].

Für die Behandlung ist die Verwendung eines topischen Anästhetikums möglich, die meisten Patientinnen tolerieren die Therapie aber sehr gut. Mögliche Nebenwirkungen sind Rötung, Schwellung und leichte Schmerzen [86].

1.5.1 Fraktionierter CO₂-Laser

Der CO₂-Laser emittiert Licht mit der Wellenlänge 10.600 nm [54, 78] und hat eine Eindringtiefe von 20 bis 125 µm [87], arbeitet über Vaporisation¹⁷ und zerstört dabei die Epidermis (ablativer Laser) [54, 77].

Ein epidermaler Schaden birgt ein höheres Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen wie Infektionen, Nekrosen und Narben [77], deshalb wird ein fraktionierter CO₂-Laser eingesetzt. Das bedeutet, dass der Laserstrahl nicht flächig, sondern punktförmig am Gewebe verwendet wird. Die Energie dringt als Gewebesäule ein und führt zur Vaporisation [77, 88]. Die inselförmig abladierten Areale sind weiterhin von gesundem Gewebe umgeben [87]. Zudem arbeitet der CO₂-Laser über gepulste¹⁸ Strahlen, um das Gewebe vor Überhitzung zu schützen [88].

1.5.2 Erbium:YAG-Laser

Der Erbium:YAG-Laser nutzt ein Yttrium-Aluminium-Garnet (YAG) Medium und emittiert ebenfalls Licht im Infrarotbereich. Die Wellenlänge ist mit 2.940 nm kürzer als die des CO₂-Lasers [78]. Der Laser erreicht eine Eindringtiefe von 1-3 µm. Diese ist vergleichsweise geringer als die des CO₂-Lasers [87]. Durch eine 10-15fach höhere Affinität zu Wasser kann ein tieferer sekundärer thermaler Effekt erreicht werden und das subepitheliale Gewebe kontrolliert erwärmt werden [86, 89].

Die Laseranwendung im nicht-ablativen SMOOTH-Modus mit dem Erbium:YAG-Laser dauert 250 ms und besteht dabei aus einer schnellen Abfolge ultrakurzer Pulse von 300 µs mit Intervallen von 50 ms. Die Temperatur kann in der Schleimhaut so auf 60 bis 65 °C erhöht werden, ohne dass es dabei zur oberflächlichen Ablation der Epidermis kommt [85]. Durch die kontrollierte Erwärmung der Haut vermeidet man die initialen epidermalen

¹⁷ Verdampfen von Gewebe durch Zuführen von Energie

¹⁸ Signal wird in einem bestimmten Rhythmus ein- und ausgeschaltet

Hitzepeaks, während ein gutes Eindringen und die gewünschte Hitzeantwort der Dermis erhalten bleiben [48]. Ohne die risikobehaftete Beschädigung der Epidermis (siehe 1.5.1) erzielt man so einen photothermalen Effekt [77, 89]: Es kommt zur Denaturierung des Kollagens, wodurch kurze Kollagenfasern entstehen. Auslöser dafür ist die Hitzeschock-Antwort. Die kurzen Kollagenfasern dienen als Stimulus für die Fibroblasten zur Kollagensynthese. Verantwortlich für die gewünschten Effekte bei niedrig dosierten Lasern ist die Aktivierung von Metallproteinasen sowie von Prokollagen I und III, Interleukin 1-beta, Tumor-Nekrose-Faktor alpha, Tumor-Nekrose-Faktor beta-1 [77, 85]. Ein großer Vorteil des Erbium:YAG-Lasers gegenüber dem CO₂-Laser ist somit, dass bei gleichbleibendem Effekt die Nebenwirkungen durch Ablation minimiert werden [77].

1.5.3 Zulassung und U.S. Food and Drug Administration (FDA)-Warning

Zugelassen wurde der CO₂-Laser für Inzisionen, Exzisionen, Ablation, Vaporisation und Koagulation in Fachgebieten wie Ästhetische Medizin, Gynäkologie und Neurochirurgie. Erbium:YAG-Laser haben eine Zulassung für dermatologische Zwecke zur Ablation, Vaporisation, Koagulation und ebenfalls zum Schneiden. In der Praxis werden die Laser allerdings immer intensiver eingesetzt. Dies führt zur Verwendung bei Krankheitsbildern ohne nachgewiesene Evidenz. Sicherheit und Effektivität der Lasertherapie sind für viele Krankheitsbilder (noch) nicht bestätigt [75].

Am 30. Juli 2018 gab die FDA deshalb eine Warnung aufgrund von Sicherheitsbedenken und fehlendem Nachweis für die Effektivität von energiebasierten Geräten wie Lasern und Radiofrequenzgeräten heraus. Die Warnung enthält auch eine Forderung zur Durchführung von Studien, die die Sicherheit und Effektivität einer Lasertherapie für bestimmte Krankheitsbilder untersuchen. Darunter fällt auch die Krankheit LS [90, 91].

Bisher gibt es zu Lasertherapie bei lichenoiden Erkrankungen erst sehr wenige Studien mit teilweise fehlenden Kontrollgruppen, kurzer Follow-Up-Zeit und fehlenden standardisierten Zielparametern [75].

Diese Studien sollen im Folgenden vorgestellt werden.

1.5.4 Studien zu CO₂-Lasern bei vulvären lichenoiden Erkrankungen

In fünf Studien wurde der fraktionierte CO₂-Laser zur Behandlung von VLS verwendet. In zwei retrospektiven Studien konnte jeweils eine signifikante Verbesserung der durch LS verursachten Symptome festgestellt werden.

In der Studie von Balchander und Nyirjesy wurden 40 Frauen mit symptomatischem VLS, unter Behandlung mit topischen Steroiden, eingeschlossen. Sie erhielten eine fraktionierte CO₂-Laserbehandlung. Bei 72,5 % kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome und die Anwendung der topischen Steroide konnte von durchschnittlich 4,28-mal auf 2,04-mal pro Woche reduziert werden [92].

In der zweiten retrospektiven Studie von Pagano et al. erhielten ebenfalls 40 Frauen mit histologisch bestätigtem VLS zwei Zyklen einer fraktionierten Lasertherapie. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome Juckreiz, Trockenheit, Dyspareunie und einer verbesserten Sensitivität beim Geschlechtsverkehr [93].

In der prospektiven Studie von Ferrara et al. konnten 23 Frauen eingeschlossen werden, die eine fraktionierte CO₂-Laserbehandlung erhielten. Eine signifikante Verbesserung aller verwendeten Skalen, wie DLQI¹⁹ und FSFI²⁰, konnte festgestellt werden [94].

Es wurden zwei RCTs mit fraktioniertem CO₂-Laser durchgeführt. In der doppelverblindeten, sham-kontrollierten Studie von Mitchell et al. mit 40 Frauen mit aktivem VLS ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Lasergruppe und der Shamgruppe im histopathologischen Scale-Score. Die Therapie wurde als Monotherapie als nicht effektiv bewertet [88].

In der RCT von Burkett et al. mit 52 randomisierten Frauen mit VLS konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome und deren objektiven Messparameter im Vergleich zur Steroidgruppe festgestellt werden. Der Skindex-29-Score im Laser-Arm der Studie erreichte eine signifikante Verbesserung ($p = 0,007$) [95].

1.5.5 Studien zu nicht-ablativen Lasern bei vulvären lichenoiden Erkrankungen

Es gibt nur zwei Studien die die Verwendung von nicht-ablativen Lasern bei VLS beschreiben.

In der Studie von Gómez-Frieiro und Laynez-Herrero wurden 28 Frauen mit symptomatischem VLS in drei Behandlungen mit einem Erbium:YAG-Laser im nicht-ablativen Modus in vierwöchigen Intervallen behandelt. Das Outcome wurde mittels eines Scores berechnet, in den Symptome und klinische Zeichen einfließen. Eine statistisch signifikante Reduktion konnte in Bezug auf Juckreiz, Schmerz, Ekchymosen²¹,

¹⁹ Dermatology Life Quality Index: misst den Einfluss der Hautkrankheit auf die Lebensqualität der Person

²⁰ Female Sexual Function Index: validiertes Instrument, um weibliche Sexualfunktionsstörungen zu erheben

²¹ Fleckenförmige, kleinflächige, aber nicht mehr punktförmige Einblutung in die Haut/Schleimhaut

Exkorationen²² und Hypopigmentierung²³ festgestellt werden. Die Therapie wurde von allen Patientinnen gut vertragen. Als Limitationen wurden die fehlende Kontrollgruppe, die Möglichkeit des Placeboeffektes und die, von den Patientinnen selbst vorgenommene, subjektive Beurteilung der Symptome, genannt [85].

Es gibt nur eine RCT zur nicht-ablativen Lasertherapie bei Frauen mit VLS. In der Studie von Bizjak et al. wird hierfür der nicht-ablative Neodym:YAG-Laser²⁴ mit einer Wellenlänge von 1.064 nm verwendet. 40 Frauen wurden in eine Kontrollgruppe, die topische Steroide erhielt, randomisiert. In der Studiengruppe kam es zu einer signifikant besseren Reduktion der Symptome Brennen, Jucken, Schmerz und Dyspareunie im ein- und dreimonatigen Follow-Up. Im sechsmonatigen Follow-Up kam es zu einem hohen Drop-Out in der Kontrollgruppe, hier konnte in der Lasergruppe nurmehr das Symptom Brennen signifikant reduziert nachgewiesen werden. Bei allen Teilnehmerinnen verursachte die Behandlung nur minimale Schmerzen und es traten keine schweren Adverse Events²⁵ auf. Als Limitation wurde die fehlende Verblindung der Patientinnen genannt [48].

In den oben genannten Studien zu nicht-ablativen Lasern [48, 85] ergeben sich bereits erste Anhaltspunkte, dass diese Behandlungsmethode eine Therapieoption bei lichenoiden Erkrankungen darstellen könnte, ohne zu Nebenwirkungen wie Narben, Infektionen und Nekrosen zu führen. Für eine mögliche Zulassung der FDA ist die Studienlage jedoch nicht ausreichend. Es fehlen RCTs und Studien mit weniger Limitationen.

Deshalb sollte in der randomisierten kontrollierten LISER-Studie eine Behandlung von VLS Patientinnen und VLP Patientinnen mittels Erbium:YAG-Laser durchgeführt werden, um die Effektivität dieser Behandlung zu untermauern. Im Gegensatz zu anderen Studien wurden die Patientinnen verblindet, und der Placeboeffekt durch eine Sham-Lasergruppe ausgeglichen.

²² Substanzdefekt/ Abschürfung der Haut, der bis in die Dermis reichen kann

²³ Verminderte Färbung (Pigmentierung) der Haut

²⁴ Neodym-dotierter YAG-Kristall mit kürzerer Wellenlänge als der Erbium:YAG-Laser

²⁵ unerwünschtes Ereignis, bei dem der zeitliche Zusammenhang von Bedeutung ist, nicht aber die Kausalität

2 Material und Methoden

Die Diplomarbeit ist Teil der Studie „Laser therapy in women with lichenoid disorders: A randomized controlled trial“ (LISER-Studie). Ihr Ziel ist es, die Wirksamkeit des Einsatzes des Erbium:YAG-Lasers bei Frauen mit genitalem LS und LP zu überprüfen. Da die Rekrutierung länger braucht als erwartet, liefert diese Diplomarbeit eine deskriptive Zwischenauswertung für die spätere statistische Auswertung der kompletten Studie mit 40 Patientinnen. Im Zeitraum der Diplomarbeit konnten bereits 24 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und deren Daten deskriptiv ausgewertet werden.

2.1 Studiendesign

Der Name der Studie „LISER“ vereint die Bezeichnungen der Krankheitsgruppe „Lichenoide Erkrankungen“, für die eine ergänzende Therapiemöglichkeit gefunden werden sollte, mit der Bezeichnung des „Erbium:YAG-LaSERS“ als mögliches Therapiewerkzeug. Die LISER-Studie ist eine RCT-Studie, das heißt, es handelt sich um eine prospektiv randomisierte, placebokontrollierte Studie. Sie ist außerdem einfach verblindet.

Die Patientinnen kannten die Zugehörigkeit zu den Gruppen nicht (Verblindung). Die ursprünglich geplante Verblindung der behandelnden Ärztin konnte nicht durchgeführt werden, da für die Behandlerin die fehlende Reaktion des Gewebes ersichtlich war. Die geplante Doppelverblindung wurde daher auf eine Einfachverblindung geändert. Durch Einsatz des Sham-Lasers konnte die Verblindung der Patientinnen erreicht werden (Kapitel 2.6). Die zur Auswertung notwendigen Daten wurden im Rahmen der Studie selbst erhoben.

2.2 Ethische Grundsätze und Datenschutz

Die LISER-Studie ist nicht bezahlt, patientinnenorientiert und wurde nach der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das gewährleistete einen umfassenden Schutz der teilnehmenden Patientinnen.

2.2.1 Ethikantrag

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz und der Arzneimittelbehörde genehmigt. Nach Vorliegen der Genehmigungen im Dezember 2020 wurde die Studie mit der Nummer EK-Nr.: 32-458 ex 19/20 registriert und es konnte mit der aktiven Rekrutierung der Patientinnen begonnen werden.

2.2.2 Informierte Einwilligung

Geeignete Patientinnen erhielten schriftliche und mündliche Informationen zur Studie, ihren Zielen und der Vorgehensweise. Die Studienteilnahme war freiwillig und ein Abbruch/eine Ablehnung hatte keine negativen Auswirkungen auf die weitere Behandlung. Den Patientinnen wurde versichert, dass die Daten vertrauensvoll behandelt werden. Die Patientinnen hatten Zeit, zu entscheiden, ob sie an der Studie teilnehmen wollten. Bei Einverständnis unterschrieben sie die Einverständniserklärung und erhielten eine Kopie.

2.2.3 Datenumgang

Um die Studienteilnehmerinnen unter Berücksichtigung des Datenschutzes zu identifizieren, wurde jeder Teilnehmerin ein Identifikationscode zugewiesen. Die Daten der Patientinnen wurden unter dem vergebenen Identifikationscode elektronisch gespeichert und waren nur mit einem Passwort zugänglich. Zusätzlich wurden die Daten auf Papier notiert und in einem abgeschlossenen Schrank verwahrt. Nur die Personen, die mit der Durchführung der Studie betraut waren, hatten auf diese Daten Zugriff. Dasselbe galt für die Liste der Identifikationscodes. Bei Auftreten von Adverse Events wäre durch diese Liste eine schnelle Entschlüsselung möglich gewesen. Die üblichen Richtlinien des Datenschutzgesetzes wurden eingehalten. Für die Studiendokumentation wurden Case Report Forms (CRFs)²⁶ verwendet. Die Dateneingabe geschah immer zeitnah und vor Ort. Die Daten wurden in Medocs eingetragen und die Fragebögen und Informationen der CRFs in eine Exceltabelle übertragen. Die Auswertung erfolgte anonym unter Verwendung der vergebenen Identifikationsnummern.

2.3 Zielgrößen

Im folgenden Abschnitt werden die festgelegte Hauptzielgröße und die Nebenzielgrößen beschrieben.

2.3.1 Hauptzielgröße

Die Hauptzielgröße war die Veränderung der subjektiven Beschwerden, die sich aus den Symptomen Juckreiz, Brennen und Schmerz zusammensetzten, nach Lasertherapie. Die Symptome Juckreiz, Brennen und Schmerz treten bei vielen Patientinnen trotz laufender Steroidtherapie auf (siehe Kapitel 1.2.5 und 1.3.5). Um diese subjektiven Symptome abzubilden, fand die visuelle Analogskala (VAS) Verwendung. Die Patientinnen sollten die Intensität ihrer Empfindungen auf einer Skala von null bis zehn einordnen, wobei

²⁶ anonymisierter Erhebungsbogen

„null“ keinen Symptomen und „zehn“ den am schlimmsten möglichen Symptomen entspricht.

Die für die vorliegende Diplomarbeit verwendete VAS, die ursprünglich für das Schmerzmanagement entwickelt wurde, wird mittlerweile auch in der Gynäkologie für die Erfassung subjektiver Beschwerden eingesetzt und hat eine hohe Reproduzierbarkeit [96].

2.3.2 Nebenzielgrößen

Es wurden eine Vielzahl an Nebenzielgrößen mit einbezogen.

2.3.2.1 Nebenzielgröße Schmerzen bei Lasertherapie

Eine wichtige Nebenzielgröße stellte das Schmerzempfinden der Probandinnen während der Lasertherapie dar. Die Einstufung erfolgte ebenfalls mittels VAS, auf der die Intensität von null bis zehn eingeordnet werden sollte.

2.3.2.2 Nebenzielgröße Einfluss auf die Lebensqualität

Die subjektiven Effekte der Hauterkrankung auf die Lebensqualität der Patientinnen wurden mit dem Hautfragebogen Skindex ermittelt, die deutsche und ebenfalls validierte Version des Skindex-29-Questionnaires [97, 98].

Auf einer Skala mit den fünf Antwortmöglichkeiten: „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ werden die Gefühle innerhalb der letzten vier Wochen in Bezug auf die Hautbeschwerden abgefragt. Insgesamt handelt es sich dabei um 30 Fragen, die in zwei Fragenblöcke aufgeteilt sind (siehe Anhang). Die Fragen können in die Dimensionen Emotionen, Symptome und Funktion eingeordnet werden. Für jede dieser Dimensionen und für einen Gesamt-Score wird aus den Antwortmöglichkeiten ein Score von 0-100 bestimmt. Je höher der Score, desto höher der negative Einfluss auf die Lebensqualität [97, 99].

2.3.2.3 Nebenzielgröße Einschätzung der Erkrankungsschwere

Weiters sollte die subjektive Einschätzung der Schwere und die Beeinträchtigung der Patientinnen durch die Krankheit der Krankheit herausgefunden werden. Dazu stand mit der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) eine valide und robuste Skala [100] zur Verfügung.

Für die Ermittlung der globalen Schwere der Erkrankung gab es auf dem Fragebogen vier Aussagemöglichkeiten: „normal“, „mild“, „mäßig“ und „schwer“ zur Auswahl.

2.3.2.4 Nebenzielgröße subjektive Veränderung des Zustands

Eine weitere Nebenzielgröße war die subjektive Zustandsveränderung, wobei besonders eine Verbesserung durch die Behandlung interessant war.

Als Erhebungsinstrument diente die valide und robuste [100] Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Skala. Diese Skala bietet pro Frage sieben Antwortmöglichkeiten an, wobei „1“ „sehr viel besser“ und „7“ „sehr viel schlechter“ bedeutet. Die „4“ steht für den „unveränderten“ Zustand.

2.3.2.5 Nebenzielgröße klinische Zeichen und Architekturveränderungen

Bei der klinischen Untersuchung der Vulva aller Patientinnen durch eine Gynäkologin wurde der klinische LS Score nach Günthert et al. bestimmt. Die sechs klinischen Merkmale: „Erosionen“, „Hyperkeratose“, „Rhagaden“, „Synechien“, „Stenose“ und „Atrophie“ finden in dem Score je nach Ausprägung „keine“ (0 Punkte), „wenig“ (1 Punkt) und „ausgeprägt“ (2 Punkte) zahlenmäßig Eingang [101].

Eine Fotodokumentation der Vulva schloss sich mit Einverständnis der Patientinnen an.

In der LISER-Studie wurden zusätzlich Biopsien vor und nach Lasertherapie miteinander verglichen. Histologische Untersuchungen sind nicht Gegenstand dieser Diplomarbeit.

2.3.2.6 Nebenzielgröße generelle Patientinnenzufriedenheit

Die Zufriedenheit der Patientinnen mit der durchgeführten Behandlung ermittelte der Fragebogen zur Messung der Patient/Innenzufriedenheit (ZUF-8). Der Fragebogen ist die deutsche Version des Client Satisfaction Questionnaire (CSQ8). Er ist ein validiertes Instrument, um die globale Patient/Innenzufriedenheit am Ende einer Behandlung zu erheben [102]. Der Fragebogen umfasst acht Fragen mit je 4 Beurteilungskriterien, die die Zufriedenheit wiedergeben und denen 1-4 Punkte zugeordnet werden. Der höchste Zufriedenheitswert wird mit 4 bewertet, der niedrigste mit 1 Punkt. Eine hohe Zufriedenheit zeigt sich in einem hohen Wert. Der Fragebogen befindet sich im Anhang.

2.4 Zeitplan

Für die Gesamtstudiendauer wurden 36 Monate anberaumt. Studienbeginn war der 01.12.2020. Die Rekrutierungsphase dauerte aufgrund der COVID-19-Pandemie länger als vermutet. Gewöhnlicherweise stellen sich jede Woche ein bis zwei Patientinnen mit LS oder LP in der Ambulanz der Gynäkologie der Medizinischen Universität Graz vor,

weshalb ursprünglich ein Rekrutierungszeitraum von 24 Monaten eingeplant wurde. Die Datenauswertung der Diplomarbeit fand daher vor Abschluss der Studie statt.

Jede einzelne Patientin nahm für den Zeitraum von drei Monaten an der Studie teil. Der Studienbeginn für jede Patientin variierte demnach. Die Intervention mit dem Laser/Scheinlaser fand an zwei Tagen statt. Zum einen am Tag des Studieneinschlusses (Visit 1), zum anderen bei „Visit 2“ nach einem Monat (plus/minus sieben Tage). Nach drei Monaten (plus/minus sieben Tage) folgte das klinische Follow-Up (Visit 3).

Die Kurzbeschreibung der Visits findet sich in Kapitel 2.6.2.

2.5 Studienpopulation

Teilnehmerinnen der Studie waren Frauen, die sich in der gynäkologischen Ambulanz der Medizinischen Universität Graz vorstellten. Sie hatten einen bereits diagnostizierten LS oder LP und litten, trotz leitliniengerechter Kortisontherapie, unter typischen Symptomen wie Brennen, Juckreiz oder Schmerz. Die Hälfte der Frauen sollte eine Behandlung mit dem Er:YAG-Laser erhalten (Lasergruppe), während die andere Hälfte mit dem Sham-Laser (siehe 2.6.2) behandelt werden sollte (Sham-Lasergruppe).

Für die Auswertung der Diplomarbeit wurde die letzte Patientin am 24.02.2022 eingeschlossen.

Festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien dienten dazu, möglichst geringe Unterschiede innerhalb und zwischen den beiden Studiengruppen (Lasergruppe und Sham-Lasergruppe) zu erreichen.

2.5.1 Studieneinschlusskriterien

- Frauen über 18 Jahre
- Diagnostizierte lichenoider Erkrankung (VLS oder VLP histologisch bestätigt)
- Klinischer LS Score ≥ 4 nach dem Score von Günthert et al.
- Unauffälliger PAP-Abstrich (nicht älter als 24 Monate)
- Unauffälliger klinischer und mikroskopischer Vaginalausfluss
- Negative STD-Tests²⁷ (Chlamydien, Gonorrhoe, genitale Mykoplasmen, Trichomonaden) bei vorliegenden Beschwerden (Bauchschmerz, abnormaler Ausfluss)
- Gute Deutschkenntnisse und ausreichende Kommunikationsmöglichkeit
- Vorliegen der unterzeichneten Einverständniserklärung

²⁷ Test auf sexuell übertragbare Erkrankungen, STD = sexually transmitted diseases

- Laufende leitliniengerechte topische Kortikoidtherapie seit mindestens 12 Wochen

2.5.2 Studienausschlusskriterien

- Frauen mit Kontraindikationen für eine Laserbehandlung der Haut
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Zusätzliche vulväre Pathologie
- Infektionen der Vulva oder Vagina
- Immunsuppression
- Geschwollene Lymphknoten
- Maligne Erkrankung im Genitalbereich
- Allergie gegen Lokalanästhetikum
- Bindegewebserkrankungen
- Keloid-Bildung
- Patientinnen mit Erwachsenenverreterter/In
- BMI > 35 kg/m²
- Vaginales Mesh-Implantat (ausgenommen Sling- oder Sacrocolpopexie Mesh)
- Therapie mit Antikoagulantien
- Vorliegende renale, hepatische oder kardiopulmonale Insuffizienz
- Organtransplantation innerhalb der letzten drei Jahre

2.6 Durchführung der Lasertherapie

Der verwendete Laser für Frauen mit VLS und VLP war der Fotona Smooth XS Laser.

2.6.1 Laser und Einstellungen

Beim Fotona Smooth XS handelt es sich um einen Erbium:YAG-Laser, der für die durchgeführte Lasertherapie im non-ablativen SMOOTH-Modus betrieben wurde (siehe Kapitel 1.6.2). Er besitzt einen zusätzlichen Zielstrahl im sichtbaren Lichtbereich. Das Gerät ist CE zertifiziert nach Isoklassifikation 10993-1. Die Lasereinheit und die Steuerung sind ein Gerät. Die Energie wird elektrisch zugeführt. Der Durchmesser des Laserstrahls beträgt 7 mm mit einer Pulsfrequenz von 1,6 Hz und einer an das Schmerzempfinden der jeweiligen Patientin angepassten Fluenz²⁸ von 5 bis 10 J/cm².

Für die Behandlung der Vulva fand ein sterilisierbares Handstück (PS03X) Verwendung.

²⁸ Laserenergie pro Flächeneinheit

2.6.2 Lasertherapieablauf

Jede Lasertherapie begann erst nach einer klinischen Inspektion zum Ausschluss von Infektionen und Verletzungen.

Auf den Introitus und die mit dem Laser behandelten Regionen der Vulva wurde vor der Behandlung eine Lokalanästhesie (Emla® 5 %) aufgetragen. Mittels Cotton-Swab-Test²⁹ erfolgte die Überprüfung der Suffizienz der Lokalanästhesie. Bei ausreichender Anästhesie konnte die Lasertherapie im Renova Modus nach Empfehlungen des Herstellers, unter Verwendung der zuvor beschriebenen Einstellungen, beginnen. Alle von den lichenoiden Erkrankungen betroffenen Bereiche der Vulva wurden nach Protokoll behandelt. Die Laseranwendung in dem zu behandelnden Areal erfolgte dabei zweidrittel überlappend. Dieser Behandlungsablauf wurde zweimal hintereinander durchgeführt und dauerte insgesamt ungefähr 15 Minuten.

2.6.3 Behandlung der Kontrollgruppe

Für die Placebobehandlung in der Sham-Gruppe fanden dieselben Untersuchungen und Anästhesiemaßnahmen statt. Es wurde derselbe Laser und dasselbe Handstück verwendet. Allerdings blockte ein extra angefertigtes Zwischenstück zwischen Laser und Handstück den Laserstrahl, sodass keine Laserung stattfand. Der „geblockte“ Laser unterschied sich optisch nicht vom „ungeblockten“. Das Lasergerät wurde entsprechend der Randomisierung präpariert. Aufgrund des gleichen Behandlungsablaufs, des gleichen Aussehens und des gleichen Geräuschs bei der Scheinlaserung, war für die Patientin nicht erkennbar, dass sie eine Placebolaserung erhielt.

2.7 Studienablauf

Insgesamt wurde jede Patientin dreimal (3 Visits) zur Studienteilnahme einbestellt, wobei zwei Mal eine Lasertherapie/Scheinlasertherapie durchgeführt wurde. Beide Studiengruppen wendeten während der gesamten Studiendauer weiterhin die leitliniengerechte topische Steroidtherapie an.

Beim Visit 1 wurde nach Erhebung der Anamnese und der klinischen Untersuchung eine Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt, wobei bei Frauen vor der Menopause auch ein Schwangerschaftstest nötig war. Bei Einschlussfähigkeit und -wille der Patientin folgten Unterzeichnung des „Informed Consent“, falls nicht vorhanden, eine Biopsie und die Randomisierung. Die Randomisierung wurde mittels internetbasiertem Randomizer vorgenommen. Dieser teilte die Patientinnen im Verhältnis 1:1 ohne

²⁹ Test auf Gefühl/Schmerz mittels Wattestäbchen

Stratifikation zufällig in die Laser- und die Sham-Lasergruppe ein. Die Patientin erhielt je nach Gruppenzugehörigkeit bereits die erste Laser-/Sham-Laserbehandlung (siehe Kapitel 2.6.2). Vor der Behandlung wurde der Score nach Günthert et al. in der klinischen Untersuchung ermittelt. Zusätzlich füllte die Probandin die VAS in Bezug auf Juckreiz, Brennen und Schmerz, den Skindex und die PGI-S Skala aus. Unmittelbar nach der Laser-/Placebobehandlung trug die Patientin ihre dabei empfundenen Schmerzen auf der dafür vorgesehenen VAS ein (nähere Erläuterungen siehe Kapitel 2.3).

Eine Wiederholung der Laserbehandlung/Scheinlaserbehandlung fand beim Visit 2 statt. Damit war die festgelegte Anzahl an Behandlungen je Patientin erreicht. Voraus ging ein weiterer Schwangerschaftstest, da eine Schwangerschaft zum Ausschluss der Patientin geführt hätte. Es wurde die Nebenzielgröße „Schmerzen beim Einsatz des Lasers“ anhand der entsprechenden VAS erhoben.

Bei Visit 3 handelte es sich um das Follow-Up, bei dem alle Haupt- und Nebenzielgrößen erhoben wurden: Neben einem Schwangerschaftstest wurde eine weitere Biopsie und eine standardisierte gynäkologische Untersuchung durchgeführt. Eine erneute Erhebung des LS Score nach Günthert et al. wurde durchgeführt. Die Hauptzielgrößen VAS-Brennen, Schmerz und Juckreiz sowie die Fragebögen PGI-S und Skindex, die auch bereits beim Visit 1 bearbeitet wurden, waren erneut auszufüllen. Dazu kamen die Fragebögen PGI-I und ZUF-8 (siehe Kapitel 2.3).

Abschließend wurden die Patientinnen entblindet und erfuhren ihre Studiengruppe.

Die Patientinnen, die zunächst in die Sham-Gruppe randomisiert worden waren, konnten im Anschluss die gleiche zweifache Lasertherapie wie die Patientinnen der Laser-Gruppe durchführen lassen.

2.8 Auswertung

Die für die Durchführung eines t-Tests erforderliche Stichprobengröße von 40 Patientinnen war zum Zeitpunkt der Auswertungsphase dieser Diplomarbeit noch nicht erreicht. Ein CONSORT-Flussdiagramm veranschaulicht die vorläufige Gewinnung, Zusammensetzung und Veränderung der Vergleichsstichproben und der daraus bereits verfügbaren Daten. Die folgende Aufbereitung der Daten ist daher deskriptiver Natur und lässt noch keinen Schluss von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit zu. Sie dient als Grundlage für die spätere deduktive Analyse der LISER-Studie.

Für die statistische Auswertung der Daten wurde mit Microsoft Excel (Version 365) gearbeitet. Neben den von den Studienteilnehmerinnen erhobenen Daten zu den Haupt- und Nebenzielgrößen während der Visits wurden auch demografische Daten ausgewertet. Dabei diente die Berechnung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Spannweite, prozentualen Anteilen und Häufigkeit der Veranschaulichung der erfassten Daten. Die Auswahl erfolgte entsprechend der Fragestellung und Datenlage. Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte eine für den Laserarm und den Sham-Laserarm getrennte Darstellung der Kenngrößen in Ergebnistabellen und Diagrammen.

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Datenauswertung in Tabellen aufbereitet und die wichtigsten Erkenntnisse beschrieben. Ein Flussdiagramm schlüsselt zunächst das Patientinnenkollektiv der Diplomarbeit auf. Ein kurzer Überblick über die demographischen Daten dieser Personengruppe schließt sich an. Da die Anzahl der Probandinnen noch nicht die notwendige Stichprobengröße erreicht hatte, sind die vorliegenden Ergebnisse nicht auf statistische Signifikanz überprüft worden.

3.1 Patientinnenkollektiv

In der gynäkologischen Ambulanz der Medizinischen Universität Graz wurden bis dato im Rahmen der Diplomarbeit 36 Patientinnen (n=36) gescreent und bezüglich der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Davon konnte 7 Patientinnen (n=7) keine Studienteilnahme angeboten werden.

6 Patientinnen (n=6) wurden als Screening Failure dokumentiert, weil sie entweder die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder ihre laufenden Therapien oder individuellen demographischen Merkmale unter die Ausschlusskriterien fielen. Folgende Gründe traten auf:

- Klinischer LS Score von 0 nach Günthert et al. (n=1)
- Histologisch bestätigte Psoriasis (n=1)
- Behandlung mit Immunsuppressiva (n=2)
- Behandlung mit Antikoagulanzen (Marcoumar) (n=1)
- BMI von 43 kg/m² (mögliche Studienteilnahme nach Gewichtsreduktion) (n=1)
- Fehlende histologische Bestätigung und deshalb keine Randomisierung nach Unterzeichnung des Informed Consent (n=1)

Es blieben 29 Patientinnen (n=29) die zum Zeitpunkt der Auswertung der Diplomarbeit in die LISER-Studie eingeschlossen waren (81 % der auf Eignung geprüften Patientinnen). Mittels Randomizer wurden 15 Patientinnen (n=15) der Lasergruppe und 14 Patientinnen (n=14) der Sham-Lasergruppe zugeteilt. 52 % der randomisierten Patientinnen gehörten somit zur Studiengruppe und 48 % der randomisierten Patientinnen zur Kontrollgruppe.

Die Datenauswertung erfolgte nur bei Vorliegen der Daten aus allen drei Visits. Dadurch entfielen für die Diplomarbeit die Daten von 3 Patientinnen (n=3) der Lasergruppe und 2 Patientinnen (n=2) der Sham-Lasergruppe, für die das Follow-Up/der Visit 3 noch ausstand.

Für die Datenauswertung lagen demnach jeweils für die Lasergruppe und die Sham-Lasergruppe von 12 Patientinnen (n=12) alle Fragebögen/Daten vor. Somit entstammen die ausgewerteten Daten der 24 Patientinnen zu gleichen Teilen aus Angaben der Laser- und der Sham-Lasergruppe.

Alle Patientinnen wurden entsprechend ihrer zugeteilten Gruppe ausgewertet.

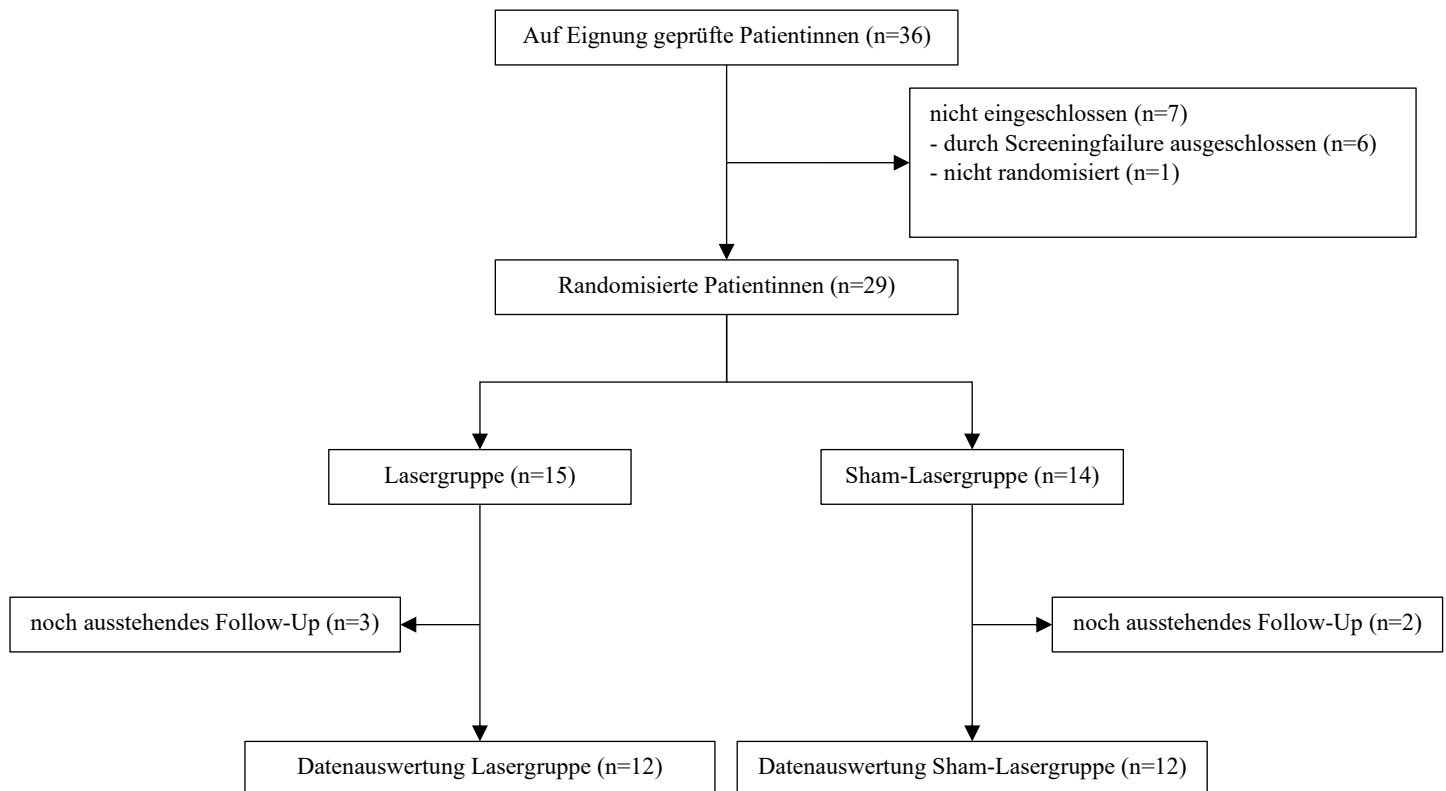


Abbildung 1: Patientinnenkollektiv der Diplomarbeit im Flussdiagramm

3.2 Demographische Daten

Die demographischen Daten wurden von allen 24 Patientinnen gesammelt und sind in Tabelle 1 dargestellt.

Das durchschnittliche Alter der 12 Studienteilnehmerinnen der Lasergruppe betrug zu Beginn der Studie 46,3 ($\pm 16,8$) Jahre, das durchschnittliche Alter der 12 Patientinnen der Sham-Lasergruppe 49,2 ($\pm 11,7$) Jahre.

In der Lasergruppe lag die durchschnittliche Größe bei 164,0 ($\pm 6,0$) cm, das Gewicht bei 59,3 ($\pm 10,1$) kg und der daraus berechnete BMI bei 21,8 ($\pm 4,1$).

In der Sham-Lasergruppe konnten eine durchschnittliche Größe von 168,2 ($\pm 8,3$) cm, ein Gewicht von 69,9 ($\pm 16,3$) kg und ein sich daraus ergebender BMI von 24,4 ($\pm 5,9$) ermittelt werden.

Tabelle 1: Demographische Daten

Parameter	n	Laser	n	Sham-Laser	n	Gesamt
Alter (Jahre)	12	46,3 \pm 16,8	12	49,2 \pm 11,7	24	47,7 \pm 14,5
Größe (cm)	12	164,0 \pm 6,0	12	168,2 \pm 8,3	24	166,5 \pm 7,4
Gewicht (kg)	12	59,3 \pm 10,1	12	69,6 \pm 16,3	24	64,4 \pm 14,5
BMI (kg/m ²)	12	21,8 \pm 4,1	12	24,7 \pm 5,9	24	23,3 \pm 5,3
Parität	12	1,0 \pm 1,0	12	1,3 \pm 1,1	24	1,1 \pm 1,1
Raucherstatus	11		12		23	
Raucherinnen (n (%))		4 (36,36)		3 (25)		7 (30,43)
Nichtraucherinnen (n (%))		7 (63,64)		9 (75)		16 (69,57)

Demographische Daten der Studiengruppen Laser, Sham-Laser und Gesamtkollektiv dargestellt in Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD), und in Anzahl und Prozent n (%).

3.3 Hauptoutcomeparameter

Wie in Kapitel 2.3.1 erläutert, setzte sich der Hauptoutcomeparameter „VAS subjektive Beschwerden“ aus den drei Single Items: VAS-Scores für Juckreiz, Brennen und Schmerz zusammen (Tabelle 2 und Abbildung 2).

Alle eingeschlossenen Patientinnen (n=24) der Lasergruppe sowie der Sham-Lasergruppe hatten zu Beginn der Studie subjektive Beschwerden (100 %).

Der Median dieses allgemeinen, zusammengesetzten VAS-Scores der Lasergruppe lag bei 5,5 und der der Sham-Lasergruppe bei 7.

Zum Zeitpunkt des Drei-Monats-Follow-Ups gaben noch 11 Patientinnen (91,69 %) der Lasergruppe und 12 Patientinnen (100 %) der Sham-Lasergruppe subjektive Beschwerden an.

In beiden Gruppen reduzierte sich der Median des VAS-Scores der subjektiven Beschwerden nach 3 Monaten und erreichte dann ähnliche Werte: Die subjektiven Beschwerden auf der VAS ergaben für die Lasergruppe einen Median von 4 und für die Sham-Lasergruppe einen Median von 4,5.

Tabelle 2: VAS-Scores Subjektive Beschwerden, Juckreiz, Brennen und Schmerz für Visit 1 und Visit 3

Parameter	Laser		Sham-Laser		Gesamt	
	n	(M (Q1-Q3))	n	(M (Q1-Q3))	n	(M (Q1-Q3))
V1						
subjektive Beschwerden	12		12		24	
ja (n (%))		12 (100)		12 (100)		24 (100)
nein (n (%))		0 (0)		0 (0)		0 (100)
VAS subjektive Beschwerden	10	5,5 (5,00-7,75)	12	7,0 (6,00-8,00)	22	6,5 (5,00-8,00)
VAS Juckreiz	12	4,0 (0,75-6,00)	12	4,5 (3,00-8,25)	24	4,5 (1,75-6,25)
VAS Brennen	12	5,0 (2,25-7,75)	12	3,0 (0,00-5,50)	24	3,5 (0,00-7,00)
VAS Schmerz	12	5,5 (1,50-9,25)	12	6,5 (0,00-8,25)	24	6,0 (0,00-9,00)
V3						
subjektive Beschwerden	12		12		24	
ja (n (%))		11 (91,69)		12 (100)		23 (95,83)
nein (n (%))		1 (8,33)		0 (0)		1 (4,17)
VAS subjektive Beschwerden	10	4,0 (3,25-6,75)	12	4,5 (2,75-7,25)	22	4,0 (3,00-7,00)
VAS Juckreiz	12	2,0 (0,00-3,25)	12	3,5 (1,75-5,50)	24	2,5 (0,00-4,25)
VAS Brennen	12	1,5 (0,00-4,25)	12	3,5 (0,00-7,25)	24	3,0 (0,00-4,25)
VAS Schmerz	12	1,5 (0,00-4,00)	12	0,0 (0,00-8,00)	24	0,0 (0,00-5,50)

Daten der VAS Skalen zu subjektiven Beschwerden, Juckreiz, Brennen und Schmerz aller Patientinnen (Lasergruppe, Sham-Lasergruppe und Gesamtkollektiv) dargestellt mittels Median und Interquartilsbereich M (Q1-Q3), zusätzlich Darstellung des Vorhandenseins subjektiver Beschwerden ja/nein mittels Anzahl und Prozent n (%) für Visit 1 und Visit 3

3.3.1 Single Items vor und nach Laserbehandlung

Die Single Items, aus denen sich der Hauptoutcomeparameter zusammensetzte, waren die VAS-Scores für Juckreiz, Brennen und Schmerz. Die untersuchten Symptome der Single Items werden im Folgenden beschrieben.

3.3.1.1 Juckreiz vor und nach Laserbehandlung

Die Mediane des VAS-Scores Juckreiz lagen zu Beginn der Studie in der Lasergruppe (4) und der Sham-Lasergruppe (4,5) auf einem ähnlichen Niveau. Beim Follow-Up kam es in beiden Gruppen zu einer Reduktion der VAS-Scores. Der Median der Lasergruppe betrug beim Drei-Monats-Follow-Up 2 und der Median der Sham-Lasergruppe 3,5.

3.3.1.2 Brennen vor und nach Laserbehandlung

Zur Baseline entsprach der Median des VAS-Scores Brennen für die Lasergruppe 5 und der für die Sham-Lasergruppe 3. Beim Follow-Up nach 3 Monaten zeigte sich für die Lasergruppe eine Reduktion des Medians auf 1,5, wohingegen der Median der Sham-Lasergruppe auf 3,5 anstieg.

3.3.1.3 Schmerzen vor und nach Laserbehandlung

In Bezug auf den VAS-Score Schmerz lag der Median der Lasergruppe zu Beginn der Studie bei 5,5 und der Median der Sham-Lasergruppe bei 6,5. Beim Follow-Up war in der Lasergruppe eine Reduktion des Medians auf 1,5 zu erkennen. In der Sham-Lasergruppe wurde eine Reduktion auf 0 festgestellt.

3.3.2 Veränderungen innerhalb der Laser- und Sham-Lasergruppe

Unterschieden sich der VAS-Score einer Patientin von Visit 1 zu Visit 3, wurde das als „Veränderung“ bezeichnet. Eine Verringerung des Wertes auf der VAS wurde als Verbesserung gewertet, eine Erhöhung als Verschlechterung. Diese „Verbesserung“ wurde nur für die Diplomarbeit berechnet und ist aufgrund der zu geringen Probandinnenzahl zum Zeitpunkt der Auswertung nicht auf statistische Signifikanz überprüft worden.

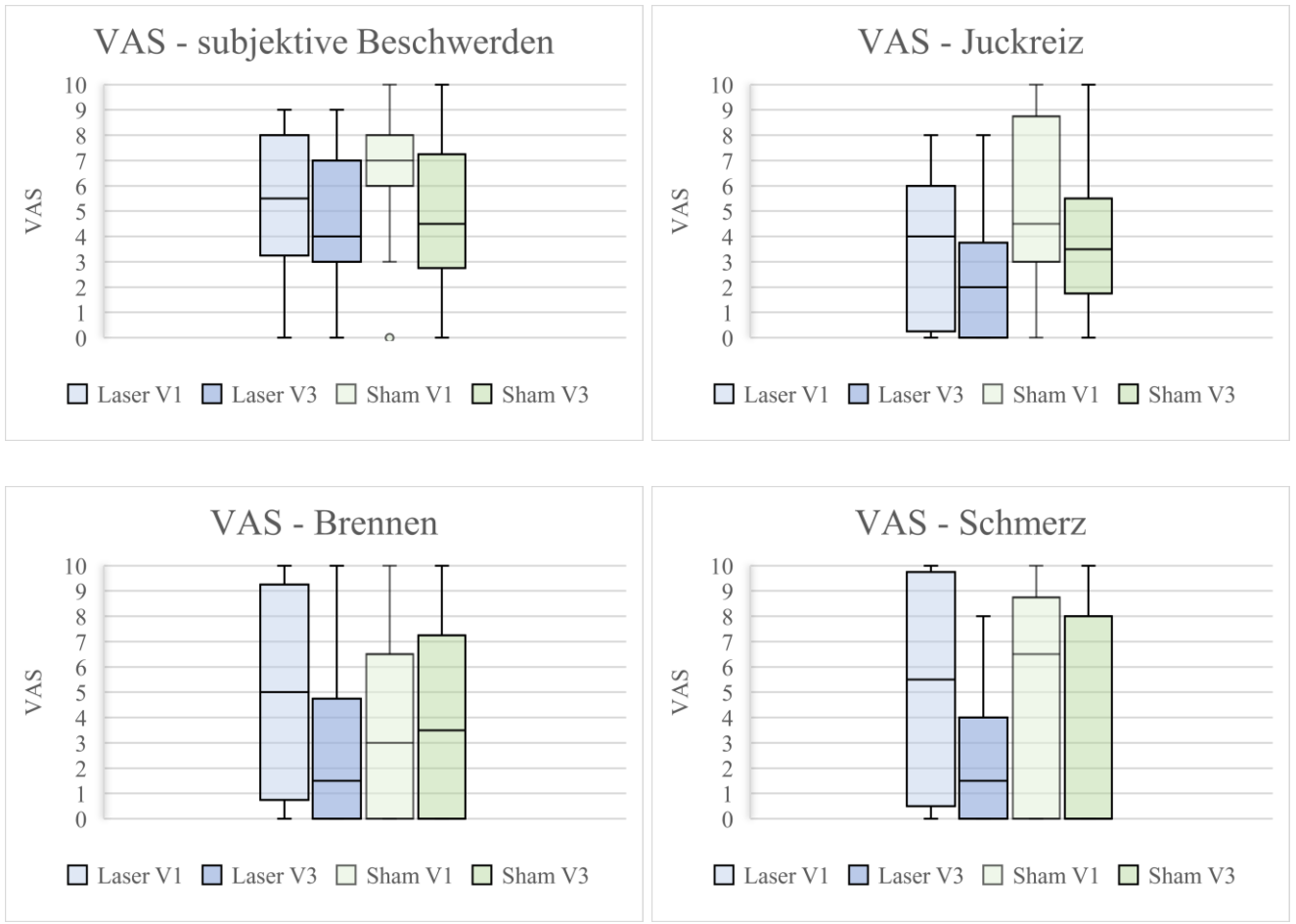
Es lässt sich festhalten, dass in der Lasergruppe bei 4 von 10 (40 %) Patientinnen eine Verbesserung des Hauptoutcomeparameters „subjektive Beschwerden“ zu erkennen war. Bei 6 Patientinnen (60 %) trat keine Veränderung oder eine Verschlechterung ein. In der Sham-Lasergruppe lag die Verbesserung bei 58,33 %, das Gleichbleiben beziehungsweise das Verschlechtern des Zustandes bei 41,67 %.

Bei Betrachtung der Single Items zeigte sich für die Probandinnen in der Lasergruppe eine Verbesserung des VAS-Scores Schmerz bei zwei Drittel der Patientinnen, in der Sham-Lasergruppe für die Hälfte der Patientinnen. Für „Juckreiz“ stand eine Symptomverbesserung bei 58,33 % der Laserpatientinnen einer Symptomverbesserung in der Sham-Lasergruppe von 50 % gegenüber. Das Symptom Brennen verbesserte sich bei der Hälfte der Laserpatientinnen, bei der Sham-Lasergruppe bei einem Drittel (siehe Tabelle 3 und Abbildung 2). Der Anteil der Patientinnen aus der Lasergruppe, die eine Verbesserung angaben, betrug beim Symptom Juckreiz 54 % (Sham-Lasergruppe 46 %), beim Symptom Brennen 60 % (Sham-Lasergruppe 40 %) und beim Symptom Schmerz 75 % (Sham-Lasergruppe 43 %).

Tabelle 3: Veränderungen der VAS-Scores Subjektive Beschwerden, Juckreiz, Brennen und Schmerz bei Visit 3 im Vergleich zu Visit 1

Parameter	n Laser	n Sham-Laser	n Gesamt
Veränderung VAS Subjektiv	10	12	22
verbessert	4 (40,00)	7 (58,33)	11 (50,00)
unverändert oder verschlechtert	6 (60,00)	5 (41,67)	11 (50,00)
Veränderung VAS Juckreiz	12	12	24
verbessert	7 (58,33)	6 (50)	13 (54,17)
unverändert oder verschlechtert	5 (41,67)	6 (50)	11 (45,83)
Veränderung VAS Brennen	12	12	24
verbessert	6 (50,00)	4 (33,33)	10 (41,67)
unverändert oder verschlechtert	6 (50,00)	8 (66,67)	14 (58,33)
Veränderung VAS Schmerz	12	12	24
verbessert	8 (66,67)	6 (50,00)	14 (58,33)
unverändert oder verschlechtert	4 (33,33)	6 (50,00)	10 (41,67)

Darstellung der Veränderung der VAS-Scores der Lasergruppe, der Sham-Lasergruppe und des Gesamtkollektives in Anzahl (n) und Prozent (%)



Die Graphiken VAS – subjektive Beschwerden, Juckreiz, Brennen und Schmerz visualisieren die Lagemaße (Minimum, Maximum, Median und Quartilsbereich). Die hellblauen Boxplots die Lasergruppe bei Visit 1, die hellgrünen die Sham-Lasergruppe bei Visit 1, die mittelblauen Boxplots stellen die Lasergruppe bei Visit 3 dar und die mittelgrünen die Sham-Lasergruppe bei Visit 3. Für die Veranschaulichung der Veränderung innerhalb einer Gruppe sind die Boxplots gleicher Farbe von Interesse, für die Veranschaulichung der Unterschiede zwischen der Laser- und der Sham-Lasergruppe sind die Boxplots in unterschiedlicher Farbe

Abbildung 2: Boxplots der VAS-Scores Subjektive Beschwerden, Juckreiz, Brennen und Schmerz der Laser- und der Sham-Lasergruppe bei Visit 1 und Visit 3

3.4 Sekundäre Outcomeparameter

Es folgt die Datenauswertung und tabellarische Aufbereitung der sekundären Outcomeparameter, die durch den VAS-Score der Probandinnen während der Lasertherapie, den Hautfragebogen Skindex, den PGI-I und den PGI-S, den klinischen LS Score nach Günthert et al. und den ZUF-8 erhoben wurden (siehe Kapitel 2.3.2).

3.4.1 Schmerz während der Lasertherapie

Der Median des VAS-Scores der Behandlung lag für die Patientinnen in der Lasergruppe mit 3 bei der ersten Behandlung und mit 3,5 bei der zweiten Behandlung jeweils über dem Median der Sham-Lasergruppe. Für die Sham-Lasergruppe zeigte sich bei beiden Behandlungen ein Median von 0 (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Schmerz der Patientinnen während der ersten und zweiten Behandlung auf der VAS

Parameter	n	Laser	n	Sham-Laser	n	Gesamt
VAS Laserbehandlung						
VAS Behandlung 1	11	3 (1,50-4,00)	12	0,0 (0,00-1,25)	23	1 (0,00-3,00)
VAS Behandlung 2	12	3,5 (2,00-4,75)	12	0,5 (0,00-1,25)	24	2 (0,00-4,00)

Daten des VAS-Scores mittels Median M und Interquartilsabstand (Q1-Q3) dargestellt für die Lasergruppe³⁰, die Sham-Lasergruppe und das Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv der 24 Patientinnen traten keine schweren Adverse Events während der Studiendauer auf.

Adverse Events waren Brennen, das nach der Durchführung von 24 Behandlungen in der Lasergruppe zweimal auftrat und vermehrter Juckreiz, den 3 Patientinnen der Lasergruppe beim Follow-Up angaben (Tabelle 5).

Tabelle 5: Adverse Events

Parameter	n Laser	n Sham-Laser	n Gesamt
Adverse Events	5	0	5
Brennen	2	0	2
Juckreiz	3	0	3

aufretende Adverse Events nach der ersten und/oder zweiten Laserbehandlung in der Laser- und Sham-Lasergruppe und für das Gesamtkollektiv, dargestellt mittels Anzahl n

³⁰ in der Lasergruppe wurde der VAS-Score bei Behandlung 1 von einer Patientin nicht ausgefüllt, wodurch sich eine Probandinnenanzahl von n=11 ergab

3.4.2 Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität vor und nach Behandlung

Der Effekt der lichenoiden Erkrankungen auf die Lebensqualität wurde mittels Skindex-Hautfragebogen erhoben (siehe Kapitel 2.3.2 und Tabelle 6).

Zu Beginn der Studie unterschieden sich sowohl die Mittelwerte des Gesamt-Scores des Hautfragebogens als auch die Mittelwerte der einzelnen Dimensionen Emotionen, Symptome und Funktion kaum zwischen der Laser- und der Sham-Lasergruppe. Die Mittelwerte für die Dimension Emotion waren in beiden Gruppen (Laser 52,29 von 100 und Sham-Laser 49,42 von 100) höher als die Mittelwerte für die Dimensionen Symptome und Funktion.

Zum Zeitpunkt des Follow-Ups waren sich die Mittelwerte der Laser- und Sham-Lasergruppe ebenfalls ähnlich. Der Mittelwert der Dimension Symptome der Lasergruppe blieb unverändert. Alle anderen Mittelwerte der Laser- und Sham-Lasergruppe reduzierten sich im Vergleich zur Baseline. Die Dimension Emotion hatte weiterhin in beiden Gruppen einen höheren Einfluss auf die Lebensqualität als die Dimensionen Funktion und Symptome.

Tabelle 6: mittels Skindex-Score ermittelter Einfluss auf die Lebensqualität bei Visit 1 und Visit 3

Parameter	n Laser	n Sham-Laser	n Gesamt
Skindex-Score V1	12	12	24
Emotionen	52,29 ± 23,38	49,43 ± 19,82	50,86 ± 21,25
Symptome	34,52 ± 15,56	38,79 ± 20,82	36,66 ± 18,11
Funktion	33,61 ± 16,59	34,90 ± 21,25	34,25 ± 18,66
Gesamt	40,81 ± 15,83	41,14 ± 19,20	40,97 ± 17,21
Skindex-Score V3	12	12	24
Emotionen	48,67 ± 23,47	48,30 ± 15,14	48,48 ± 19,32
Symptome	34,52 ± 12,59	32,74 ± 15,14	33,63 ± 13,65
Funktion	31,25 ± 17,72	28,65 ± 17,11	29,95 ± 17,09
Gesamt	38,40 ± 16,68	36,81 ± 13,97	37,60 ± 15,06

Daten dargestellt mittels Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD) für die Dimensionen Emotionen, Symptome, Funktion und den Gesamtscore des Skindex für die Lasergruppe, die Sham-Lasergruppe und das Gesamtkollektiv
 Items Emotionen: 3,6,9,12,13,15,18,21,23,26,28
 Items Symptome: 1,7,10,16,19,24,27
 Items Funktion: 2,4,5,8,11,14,17,20,22,25,29,30
 je Dimension war ein Score von 0-100 zu erreichen, wobei ein höherer Score eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeutete

3.4.3 Einschätzung der Erkrankungsschwere vor und nach Laserbehandlung

Die Einschätzung der Erkrankungsschwere wurde mittels PGI-S (siehe Kapitel 2.3.2) erhoben (Tabelle 7). Bei Erhebung der Baseline-Daten der Median des PGI-S in der Lasergruppe und der Sham-Lasergruppe bei 3 (mäßige Beschwerden). Zum Zeitpunkt des Follow-Ups lag der Median der Lasergruppe weiterhin bei 3, der Median der Sham-Lasergruppe sank auf 2,5.

Eine Mehrzahl von 5 Patientinnen aus der Lasergruppe (41,67 %) gab die Schwere ihrer Erkrankung zu Beginn der Studie als „schwer“ an. Nach Follow-Up empfand eine Mehrzahl von 5 Patientinnen dieser Gruppe (41,67 %) die Schwere ihrer Erkrankung als „mäßig“, gefolgt von der mit 4 Patientinnen (36,36 %) am zweithäufigsten genannten Angabe „normal“.

In der Sham-Lasergruppe betrachtete die größte Anzahl an Patientinnen vor der Behandlung (5/12) und nach der Behandlung (6/12) die Schwere ihrer Beschwerden als „mäßig“. Nach der Sham-Lasertherapie stufte keine der Sham-Laserprobandinnen den Ausprägungsgrad der Beschwerden als „schwer“ ein.

Tabelle 7: durch PGI-S ermittelte Erkrankungsschwere vor und nach beiden Behandlungen (Visit 1 und Visit 3)

Parameter	n Laser	n Sham-Laser	n Gesamt
PGI-S V1	12	12	24
1 normal	3 (25,00)	3 (25,00)	6 (25,00)
2 mild	2 (16,67)	2 (16,67)	4 (16,67)
3 mäßig	2 (16,67)	5 (41,67)	7 (29,17)
4 schwer	5 (41,67)	2 (16,67)	7 (29,17)
PGI-S (Median [Q1-Q3])	3 [1,75-4,00]	3 [1,75-3,00]	3 [1,75-4,00]
PGI-S V3	11	12	23
1 normal	4 (36,36)	3 (25,00)	7 (30,43)
2 mild	0 (0,00)	3 (25,00)	3 (13,04)
3 mäßig	5 (45,45)	6 (50,00)	11 (47,83)
4 schwer	2 (18,18)	0 (0,00)	2 (8,70)
PGI-S (Median [Q1-Q3])	3 [1,00-3,00]	2,5 [1,75-3,00]	3 [1,00-3,00]

Daten des PGI-S (Patient Global Impression of Severity) dargestellt in Anzahl n und Prozent (%), Median M und Interquartilsbereich [Q1-Q3] bei Visit 1 und Visit 3 für die Lasergruppe, Sham-Lasergruppe und das Gesamtkollektiv

3.4.4 Subjektive Veränderung des Zustandes nach Behandlung

Die Veränderung des Zustandes wurde mittels PGI-I (siehe Kapitel 2.3.2) erhoben (Tabelle 8).

Nach 3 Monaten gaben 7 Patientinnen der Lasergruppe (58,33 %) an, dass der Zustand der lichenoiden Erkrankung im Vergleich zu vor der Behandlung „etwas besser“, „besser“ oder „sehr viel besser“ war. In der Sham-Lasergruppe hatten 6 der Patientinnen (50 %) diesen Eindruck.

Die größte Anzahl der Probandinnen der Lasergruppe empfanden ihren Zustand als „besser“ (41,67 %), die größte Anzahl der Probandinnen der Sham-Lasergruppe empfand ihren Zustand als „unverändert“ (41,67 %).

Von keiner der Frauen aus der Lasergruppe und aus der Sham-Lasergruppe wurde der Zustand als „schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ eingeschätzt.

Tabelle 8: durch PGI-I ermittelte subjektive Veränderung des Krankheitszustandes beim Follow-Up (Visit 3)

Parameter	n Laser	n Sham-Laser	n Gesamt
PGI-I	12	12	24
1 sehr viel besser	1 (8,33)	0 (0,00)	1 (4,17)
2 besser	5 (41,67)	2 (16,67)	7 (29,17)
3 etwas besser	1 (8,33)	4 (33,33)	5 (20,83)
4 unverändert	3 (25,00)	5 (41,67)	8 (33,33)
5 etwas schlechter	2 (16,67)	1 (8,33)	3 (12,50)
6 schlechter	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
7 sehr viel schlechter	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
PGI-I besser	7 (58,33)	6 (50,00)	13 (54,17)
PGI-I gleich oder schlechter	5 (41,67)	6 (50,00)	11 (45,83)

Daten des PGI-I (Patient Global Impression of Improvement) dargestellt mittels Anzahl n und Prozent (%) für die Lasergruppe, die Sham-Lasergruppe und das Gesamtkollektiv; unter PGI-I „besser“ sind die Ausprägungen sehr viel besser, besser, etwas besser zusammengefasst, unter PGI-I „gleich oder schlechter“ die Ausprägungen unverändert, etwas schlechter, schlechter, sehr viel schlechter

3.4.5 Klinische Zeichen und Architekturveränderungen vor und nach Behandlung

Klinische Zeichen und Architekturveränderungen wurden mit dem klinischen LS nach Günthert et al. erhoben (siehe Kapitel 2.3.2 und Tabelle 9).

Der Median von 5,5 in der Lasergruppe überstieg den Median von 5 in der Sham-Lasergruppe zu Beginn der Studie. Zum Zeitpunkt des Follow-Ups war der Median der Lasergruppe auf 4 reduziert, der Median der Sham-Lasergruppe auf 5,5 angestiegen.

Tabelle 9: Klinische Zeichen und Architekturveränderungen der Vulva dargestellt mittels klinischem LS Score vor und nach Behandlung (Visit 1 und Visit 3)

Parameter	n	Laser	n	Sham-Laser	n	Gesamt
V1						
klinischer LS Score	12	5,5 (4-9)	12	5 (4-10)	24	5 (4-10)
V3						
klinischer LS Score	12	4 (2-6)	10	5,5 (3-8)	22	4 (2-8)
klinischer LS Score < 4		4 [33,3]		1 [10]		5 [22,7]
klinischer LS Score ≥ 4		8 [66,7]		9 [90]		17 [77,3]

klinischer LS Score nach Günthert et al. dargestellt mittels Median und Range M (Range) sowie Anzahl und Prozent n [%] für die Lasergruppe, Sham-Lasergruppe und das Gesamtkollektiv für Visit 1 und Visit 3

3.4.6 Generelle Patientinnenzufriedenheit nach Behandlung

Die generelle Patientinnenzufriedenheit wurde mittels ZUF-8 zum Zeitpunkt des Follow-Ups erfragt (siehe Kapitel 2.3.2 und Tabelle 10).

Insgesamt war in der Lasergruppe und der Sham-Lasergruppe die Zufriedenheit der Patientinnen ähnlich. Der Mittelwert der Lasergruppe betrug 25,8 und der Mittelwert der Sham-Lasergruppe 27,3 jeweils von 32 maximal möglichen Punkten.

Der Median der Lasergruppe lag bei 28, der Median der Sham-Lasergruppe (wie auch der Mittelwert) bei 27.

Mit einer Range von 15-32 konnte in der Lasergruppe eine größere Range festgestellt werden als in der Sham-Lasergruppe (23-32).

Es fiel auf, dass bei den für die Diplomarbeit rekrutierten Probandinnen in der Lasergruppe 3 Patientinnen mit ihrem Gesamtscore (15,17 und 20) unter dem Minimalscore der Sham-Lasergruppe (23) blieben.

In beiden Gruppen lagen alle Werte im Schnitt zwischen 3 und 4 und damit im positiven Zufriedenheitsbereich.

Tabelle 10: Generelle Patientinnenzufriedenheit der Lasergruppe und Sham-Lasergruppe erhoben beim Follow-Up (Visit 3) mittels ZUF-8

Parameter	n	Laser	n	Sham-Laser	n	Gesamt
ZUF-8	11		11		22	
Gesamtscore		25,8 ± 5,7 (15-32)		27,3 ± 3,4 (23-32)		26,5 ± 4,7 (15-32)
Gesamtscore [M]		28		27		27,5
Item 1		3,4 ± 0,8 (2-4)		3,6 ± 0,5 (3-4)		3,5 ± 0,7 (2-4)
Item 2		3,4 ± 1,0 (1-4)		3,5 ± 0,5 (3-4)		3,4 ± 0,8 (1-4)
Item 3		2,9 ± 1,1 (1-4)		3,4 ± 0,5 (3-4)		3,1 ± 0,9 (1-4)
Item 4		3,5 ± 0,5 (3-4)		3,5 ± 0,7 (2-4)		3,5 ± 0,6 (2-4)
Item 5		3,4 ± 0,8 (2-4)		3,4 ± 0,6 (2-4)		3,4 ± 0,7 (2-4)
Item 6		2,9 ± 0,7 (2-4)		3,1 ± 0,9 (1-4)		3,0 ± 0,8 (1-4)
Item 7		3,3 ± 0,7 (2-4)		3,4 ± 0,5 (3-4)		3,3 ± 0,6 (2-4)
Item 8		3,2 ± 0,9 (1-4)		3,5 ± 0,5 (3-4)		3,4 ± 0,8 (1-4)

Darstellung der Daten mittels Mittelwert ± Standardabweichung MW ± SD und Range (Range) und Median [M], Anzahl n Einzelitems Punkte 1-4; Gesamtscore Maximum: 32, Minimum: 8; ein höherer Score/Wert entspricht jeweils einer höheren Zufriedenheit

Item 1: Wie würden Sie die Qualität der Behandlung, welche Sie erhalten haben, beurteilen?

Item 2: Wie zufrieden sind Sie mit der Behandlung, die Sie erhalten haben, im Großen und Ganzen?

Item 3: In welchem Maße hat die Behandlung Ihren Bedürfnissen entsprochen?

Item 4: Haben Sie die Art von Behandlung erhalten, die Sie wollten?

Item 5: Wie zufrieden sind Sie mit der Art der Behandlung, welche Sie erhalten haben?

Item 6: Hat die Behandlung, die Sie hier erhielten, Ihnen dabei geholfen, angemessener mit Ihren Beschwerden umzugehen?

Item 7: Würden Sie einer Freundin dieselbe Art der Behandlung empfehlen, wenn sie ähnliche Beschwerden hätte?

Item 8: Würden Sie wieder dieselbe Art der Behandlung durchführen, wenn Sie wieder ähnliche Beschwerden hätten?

4 Diskussion

Die Diplomarbeit leistet einen Zwischenbericht zur laufenden LISER-Studie und zeigt erste Tendenzen über die Wirksamkeit des nicht-ablativen Erbium:YAG-Lasers bei der Behandlung von genitalem LS und LP. Die bisherigen Ergebnisse scheinen für den Einsatz des Erbium:YAG-Lasers als ergänzende Behandlungsoption zu einer laufenden Kortisontherapie zu sprechen.

Es scheint so, dass Frauen mit Lasertherapie im Vergleich zu Frauen mit Sham-Lasertherapie häufiger/deutlicher eine Reduktion der lichenoiden Beschwerden, die mittels Scores und Fragebögen festgehalten wurden, erfahren konnten.

Insgesamt sank der Median des VAS-Scores der subjektiven Beschwerden der Probandinnen der Diplomarbeit in beiden Studiengruppen auf ähnliche Werte. Eine der Patientinnen der Lasergruppe hatte nach Therapie keine Beschwerden mehr. In der Studie mit dem nicht-ablativen Neodym:YAG-Laser von Bizjak et al. war die Hälfte der Laserpatientinnen nach drei Behandlungen symptomfrei. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit Steroiden behandelt wurde, war die Reduktion der Beschwerden der Neodym:YAG-Lasergruppe in der Studie von Bizjak et al. signifikant deutlicher [48]. In der Auswertung der Diplomarbeit war der Rückgang auf Beschwerdefreiheit und der Unterschied zwischen den Studiengruppen geringer. Es wären weitere Studien anzuregen, die überprüfen, ob eine Behandlung mit dem Neodym:YAG-Laser bessere Ergebnisse erzielt als eine mit dem Erbium:YAG-Laser. Gegebenenfalls führt auch eine Erhöhung der Anzahl der Laserbehandlungen zu besseren Erfolgen. In der Studie von Gómez-Frieiro und Laynez-Herrero gab es nach 3 Behandlungen mit dem nicht-ablativen Erbium:YAG-Laser ebenfalls signifikante Verbesserungen [85].

Bezogen auf das Single Item VAS-Score Juckreiz haben bei den Probandinnen der Diplomarbeit die Frauen in der Lasergruppe eine anscheinend deutlichere Reduktion ihrer Beschwerden erfahren. Der Effekt bei Frauen mit Lasertherapie war, verglichen mit dem Effekt bei Frauen mit Sham-Lasertherapie, für den VAS-Score Brennen am größten. Ebenfalls konnte bisher eine Reduktion des VAS-Score Schmerz in der Lasergruppe häufiger erreicht werden. Es scheint so, als hätte die Lasertherapie einen Benefit auf die Symptome Juckreiz, Brennen und Schmerz und damit die subjektiven Beschwerden der Patientinnen. Dieser Effekt konnte auch in den beiden Studien mit nicht-ablativen Lasern von Gómez-Frieiro und Laynez-Herrero (Erbium:YAG-Laser) und Bizjak et al. (Neodym:YAG-Laser) ermittelt werden [48, 85]. In der Studie von Bizjak et al. kam es zu

einer signifikant größeren Verbesserung aller drei Symptome Juckreiz, Brennen und Schmerz nach 1 und 3 Monaten [48]. In der Studie von Gómez-Frieiro und Laynez-Herrero konnte eine signifikante Reduktion der beiden Symptome Juckreiz und Schmerz beobachtet werden. Das Symptom Brennen wurde in dieser Studie nicht untersucht [85].

Es kam zu keinen nennenswerten unerwünschten Reaktionen verursacht durch die Behandlung mit dem nicht-ablativen Erbium:YAG-Laser. Die Frauen der Lasergruppe, meldeten im Vergleich zur Placebogruppe, die keine Schmerzen verspürte, geringe Schmerzen auf der VAS. Schwere unerwünschte Wirkungen traten nicht auf. 3 Frauen der Lasergruppe empfanden beim Follow-Up wieder vermehrten Juckreiz, 2 meldeten auf Nachfrage Brennen nach der Therapie. Bei keiner der Patientinnen führten Beschwerden dazu, dass sie sich im LKH meldeten. Es scheint, als würden die Patientinnen die Lasertherapie gut vertragen. Das deckt sich mit den Beobachtungen in den Studien von Gómez-Frieiro und Laynez-Herrero, in deren Studie die nicht-ablative Lasertherapie auch gut toleriert wurde und Bizjak et al., in der ebenfalls minimaler Schmerz und keine ernsthaften Nebenwirkungen auftraten [48, 85]. In einer CO₂-Laserstudie von Burkett et al. kam es bei einer Patientin zu Blasenbildung und verzögerter Heilung [95].

In Hinblick auf die Einschränkung der Lebensqualität durch die schwer beherrschbaren Symptome von genitalen LS und LP reduzierte sich der negative Einfluss der Erkrankung in beiden Gruppen der Diplomarbeit geringfügig, allerdings gab es im Vergleich zwischen den Gruppen keinen nennenswerten Unterschied. Möglicherweise kommt es noch zu einer Verstärkung des Effekts nach Abschluss der LISER-Studie. Bei Gómez-Frieiro und Laynez-Herrero kam es zu einer signifikanten Reduktion des negativen Einflusses der Erkrankung auf die Lebensqualität, allerdings wurde als Erhebungsinstrument eine VAS verwendet [85], was die Vergleichbarkeit mit dem in der LISER-Studie verwendeten Skindex, erschwert. In dieser Studie gab es auch keine Kontrollgruppe, weshalb keine Unterscheidung zu einer Placebogruppe ermittelt werden konnte [85].

In der Studie mit CO₂-Laser von Burkett et al. wurde mittels Skindex eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe errechnet [95].

Im Vergleich zur Sham-Lasergruppe konnte das Empfinden der Erkrankungsschwere in der Lasergruppe als reduzierter wahrgenommen werden. Es sieht so aus, als hätte die nicht-ablative Lasertherapie auf das subjektive Empfinden der Erkrankungsschwere einen

Einfluss. Die Ergebnisse passen zur CO₂-Laserstudie von Ferrara et al., bei der eine signifikante Verbesserung der Erkrankungsschwere unter Lasertherapie festgestellt werden konnte [94].

Es erweckt den Anschein, dass die Lasertherapie eine subjektive Verbesserung des Zustands der Erkrankung bewirken kann. In der Sham-Lasergruppe kam es überwiegend zu keiner subjektiven Verbesserung. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Studie von Burkett et al. (CO₂-Laser), in der ebenfalls häufiger eine Verbesserung in der Lasergruppe festgestellt wurde [95].

Die Ausprägung der klinischen Zeichen und Architekturveränderungen der Vulva schienen in der Lasergruppe im Vergleich zur Sham-Lasergruppe reduzierter. Eine Verbesserung wurde bereits in der Neodym:YAG-Laserstudie von Bizjak et al. festgestellt [48] und auch in der Erbium:YAG-Laserstudie von Gómez-Frieiro und Laynez-Herrero kam es zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Zeichen wie Hypopigmentierung, Exkorationen und Ekchymosen, außerdem zu einer gewissen Verbesserung der Fusion der Labien und der Hyperkeratose [85]. Es scheint, dass auch die Auswertungsergebnisse der Diplomarbeit auf diesen Erfolg hindeuten und eine Lasertherapie der Progression der Krankheitsbilder entgegenwirken kann.

In beiden in der Diplomarbeit behandelten Gruppen war die Zufriedenheit hoch, in der Lasergruppe trotz moderater Schmerzen während der Lasertherapie. Es wirkt, als würde der Benefit der Therapie überwiegen. In der Neodym:YAG-Laserstudie von Bizjak et al. waren die Patientinnen des Laserarms ebenfalls zufrieden. Hier zeigte die Kontrollgruppe eine deutlich geringere Zufriedenheit. Ein Problem in der Studie von Bizjak et al. war, dass die Probandinnen ihre Gruppenzugehörigkeit kannten. Die geringe Teilnahme der Patientinnen der Kontrollgruppe am 6-Monate-Follow-Up deutet auf die Unzufriedenheit der Nicht-Lasergruppe hin [48]. Die vergleichbaren Zufriedenheitswerte der Probandinnen beider Gruppen der LISER-Studie lassen vermuten, dass die Verblindung gelungen ist.

Als Stärke der im Rahmen der LISER-Studie verfassten Diplomarbeit ist zu nennen, dass es sich um die erste Placebo-kontrollierte Studie unter Anwendung eines nicht-ablativen Lasers bei LS und LP handelt. Durch den Sham-Laser und die daraus resultierende

Unkenntnis der Patientinnen über den Studienarm, kann der Placeboeffekt kontrolliert werden.

Als Schwäche ist zu nennen, dass die ursprünglich geplante Doppelverblindung durch das eingeschobene Zwischensstück im Laser nicht möglich war. Das lag daran, dass den Behandlerinnen durch die fehlende Reaktion am Gewebe durch den geblockten Laserstrahl im Feldversuch nicht verborgen blieb, ob es sich um eine Placebolaserung oder Laserung handelte. In der Studie von Mitchell et al. (2021) wurde dieses Problem durch einen Placebolaser umgangen, der mit einer sehr geringen Energiemenge keine Effekte auf die pathologischen Vorgänge der Erkrankung hatte, aber genug Energie, um sichtbare Effekte auf der Haut zu erzeugen, wie beispielsweise Rauch und Geruch [88]. Ein Einsatz eines solchen Erbium:YAG-Placebolasers war im Rahmen der LISER-Studie technisch nicht möglich.

Als Limitation für die Diplomarbeit ist die geringe Datenmenge zu nennen (24 eingeschlossene Patientinnen), da es sich um eine Zwischenauswertung der bis dato gesammelten Daten handelte und noch keine analytische Statistik vorlag. Die Auswertung der Daten und die daraus abgeleiteten Ergebnisse sollten daher nur unter Vorbehalt betrachtet werden. Eine ausreichende Fallzahl zur statistischen Analyse wird in der Originalpublikation erreicht sein

5 Schlussfolgerung

Ziel der Arbeit war es, durch die Vorabauswertung der Daten einen ersten Einblick zu geben, ob Lasertherapie eine ergänzende Behandlungsoption für genitalen LS und LP darstellen könnte. Erste Datenauswertungen unter Vorbehalt der zu kleinen Stichprobengröße und Vorgängerstudien [48, 85] deuten darauf hin, dass die Lasertherapie einen Benefit für Behandlungsresistente Formen/nicht ausreichend kontrollierbare Formen von genitalen LS und LP haben könnte, ohne dabei zu unangenehm/zu schmerzhaft für die Frauen zu sein. Es ist jedoch nötig, die Ergebnisse der LISER Studie für eine endgültige Empfehlung abzuwarten.

Literaturverzeichnis

1. Fruchter R, Melnick L, Pomeranz MK. Lichenoid vulvar disease: A review. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1):58-64.
2. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(10):e1-43.
3. Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, Marinovic B, Massone C, Murphy R, et al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):1403-14.
4. Dunaway S, Tyler K, Kaffenberger J. Update on treatments for erosive vulvovaginal lichen planus. *Int J Dermatol*. 2020;59(3):297-302.
5. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol Ther*. 2010;23(5):523-32.
6. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(3):393-416.
7. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet*. 1999;353(9166):1777-83.
8. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol*. 2004;140(6):702-6.
9. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(2):128-33.
10. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: An increasingly common problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(5):803-6.
11. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. *Die Gynäkologie*. 2. Auflage ed. Heidelberg: Springer; 2006. 930 p.
12. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P, et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):238-41.
13. 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):1061-7.
14. Howard A, Dean D, Cooper S, Kirtschig G, Wojnarowska F. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas J Dermatol*. 2004;45(1):12-5.
15. Farrell AM, Marren P, Dean D, Wojnarowska F. Lichen sclerosus: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin. *Br J Dermatol*. 1999;140(6):1087-92.
16. Terlouw A, Santegoets LA, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SM, van der Spek PJ, et al. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):658-66.
17. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2008;144(11):1432-5.
18. Gao XH, Barnardo MC, Winsey S, Ahmad T, Cook J, Agudelo JD, 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*03:01/04:09:010 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.* 2005;125(5):895-9.

19. Zendell K, Edwards L. Lichen Sclerosus With Vaginal Involvement: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *JAMA Dermatology.* 2013;149(10):1199-202.

20. Christmann-Schmid C, Hediger M, Gröger S, Krebs J, Günthert AR. Vulvar lichen sclerosus in women is associated with lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J.* 2018;29(2):217-21.

21. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):839-53.

22. Maronn ML, Esterly NB. Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosus in children. *Pediatrics.* 2005;115(2):e230-2.

23. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):672-82.

24. Niamh L, Naveen S, Hazel B. Diagnosis of vulval inflammatory dermatoses: a pathological study with clinical correlation. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(6):554-8.

25. Murphy R. Lichen sclerosus. *Dermatol Clin.* 2010;28(4):707-15.

26. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med.* 2002;47(9):706-9.

27. 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):709-12.

28. Dalziel KL. Effect of lichen sclerosus on sexual function and parturition. *J Reprod Med.* 1995;40(5):351-4.

29. Ridley CM. Lichen sclerosus et atrophicus. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6609):1295-6.

30. Robert Koch-Institut, e.V. GdeKiD. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.

31. Cancer Research UK. Vulval cancer statistics [Internet]. [cited 2022 Apr 30]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer#heading-Three>.

32. U. S. National Institutes of Health NCI. Surveillance, Epidemiology, and End Result Program, Cancer Stat Facts: Vulvar Cancer [Internet]. [cited 2022 Apr 30]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>.

33. Walkden V, Chia Y, Wojnarowska F. The association of squamous cell carcinoma of the vulva and lichen sclerosus: implications for management and follow up. *J Obstet Gynaecol.* 1997;17(6):551-3.

34. Wang SH, Chi CC, Wong YW, Salim A, Manek S, Wojnarowska F. Genital verrucous carcinoma is associated with lichen sclerosus: a retrospective study and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(7):815-9.

35. Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):38-46.

36. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(3):301-7.

37. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:742826.

38. Lewis FM, Shah M, Harrington CI. Vulval involvement in lichen planus: a study of 37 women. *Br J Dermatol*. 1996;135(1):89-91.
39. Ball SB, Wojnarowska F. Vulvar dermatoses: lichen sclerosus, lichen planus, and vulvar dermatitis/lichen simplex chronicus. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17(3):182-8.
40. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):337-43.
41. Shiohara T, Mizukawa Y, Takahashi R, Kano Y. Pathomechanisms of lichen planus autoimmunity elicited by cross-reactive T cells. *Curr Dir Autoimmun*. 2008;10:206-26.
42. Shai A, Halevy S. Lichen planus and lichen planus-like eruptions: pathogenesis and associated diseases. *Int J Dermatol*. 1992;31(6):379-84.
43. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med*. 2012;366(8):723-32.
44. Wu M, Lee G, Fischer G. Forming diagnostic criteria for vulvar lichen planus. *Australas J Dermatol*. 2020;61(4):324-9.
45. Lewis FM, Harrington CI. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen planus. *Br J Dermatol*. 1994;131(5):703-5.
46. Lyra J, Melo C, Figueiredo R, Polonia-Valente R, Falcão V, Beires J, et al. Erosive Vulvar Lichen Planus and Risk of Vulvar Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(1):71-5.
47. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27-47.
48. Bizjak Ogrinc U, Senčar S, Luzar B, Lukanović A. Efficacy of Non-ablative Laser Therapy for Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(12):1717-25.
49. Lee A, Fischer G. Diagnosis and Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):695-706.
50. Simpson RC, Littlewood SM, Cooper SM, Cruickshank ME, Green CM, Derrick E, et al. Real-life experience of managing vulval erosive lichen planus: a case-based review and U.K. multicentre case note audit. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):85-91.
51. Bracco GL, Carli P, Sonni L, Maestrini G, De Marco A, Taddei GL, et al. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosus. A critical evaluation. *J Reprod Med*. 1993;38(1):37-40.
52. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol*. 2014;171(2):388-96.
53. Kohn JR, Connors TM, Chan W, Liang CS, Dao H, Jr., Vyas A. Clinical outcomes and adherence to topical corticosteroid therapy in women with vulvar lichen sclerosus: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(4):1104-9.
54. Lee A, Lim A, Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus. *Australas J Dermatol*. 2016;57(1):39-43.
55. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol*. 2006;142(3):289-94.
56. Clayton R, Chaudhry S, Ali I, Cooper S, Hodgson T, Wojnarowska F. Mucosal (oral and vulval) lichen planus in women: are angiotensin-converting enzyme inhibitors protective, and beta-blockers and non-steroidal anti-

- inflammatory drugs associated with the condition? *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(4):384-7.
57. Dubey R, Fischer G. Vulvo-vaginal lichen planus: A focussed review for the clinician. *Australas J Dermatol.* 2019;60(1):7-11.
58. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):84-91.
59. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):e99-104.
60. Nissi R, Eriksen H, Risteli J, Niemimaa M. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosus. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63(3):151-4.
61. Oskay T, Sezer HK, Genç C, Kutluay L. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women. *Int J Dermatol.* 2007;46(5):527-32.
62. Lonsdale-Eccles AA, Velangi S. Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus: a prospective case series. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):390-4.
63. Byrd JA, Davis MD, Rogers RS, 3rd. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus: response to topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2004;140(6):715-20.
64. Kim GW, Park HJ, Kim HS, Kim SH, Ko HC, Kim BS, et al. Topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus, comparing genital and extragenital involvement. *J Dermatol.* 2012;39(2):145-50.
65. Fonacier L, Spergel J, Charlesworth EN, Weldon D, Beltrani V, Bernhisel-Broadbent J, et al. Report of the Topical Calcineurin Inhibitor Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1249-53.
66. Jang N, Fischer G. Treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with methotrexate. *Australas J Dermatol.* 2008;49(4):216-9.
67. Simpson RC, Murphy R, Bratton DJ, Sydes MR, Wilkes S, Nankervis H, et al. Help for Future Research: Lessons Learned in Trial Design, Recruitment, and Delivery From the "hELP" Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(4):405-8.
68. 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(4):1395-9.
69. Bulbul Baskan E, Turan H, Tunali S, Toker SC, Saricaoglu H. Open-label trial of cyclosporine for vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):276-8.
70. Helgesen AL, Warloe T, Pripp AH, Kirschner R, Peng Q, Tanbo T, et al. Vulvovaginal photodynamic therapy vs. topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;173(5):1156-62.
71. Sotiriou E, Apalla Z, Patsatsi A, Panagiotidou D. Recalcitrant vulvar lichen sclerosis treated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy: a report of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(11):1398-9.
72. Ruan L, Xie Z, Wang H, Jiang J, Shi H, Xu J. High-intensity focused ultrasound treatment for non-neoplastic epithelial disorders of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(2):167-70.
73. Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W. Treatment of genito-anal lesions in inflammatory skin diseases with PUVA cream photochemotherapy: an open pilot study in 12 patients. *Dermatology.* 2002;205(3):245-8.

74. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(3):343-7.
75. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, Bretschneider CE, Damaser M, Demirkesen O, et al. 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;38(3):1009-23.
76. Mehta-Ambalal SR. Neocollagenesis and Neoelastinogenesis: From the Laboratory to the Clinic. *J Cutan Aesthet Surg*. 2016;9(3):145-51.
77. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med*. 2017;49(2):160-8.
78. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017;99:10-5.
79. Grunewald S, Bodendorf MO, Simon JC, Paasch U. Update dermatologic laser therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(2):146-59.
80. Palanker DV, Blumenkranz MS, Marmor MF. Fifty years of ophthalmic laser therapy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1613-9.
81. Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, Zacharakis D, Salvatore S, Athanasiou S. Microablative fractional CO₂-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. *Maturitas*. 2016;94:131-6.
82. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause*. 2017;24(3):316-9.
83. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO₂ laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2015;18(2):219-25.
84. Lapii GA, Yakovleva AY, Neimark AI. Structural Reorganization of the Vaginal Mucosa in Stress Urinary Incontinence under Conditions of Er:YAG Laser Treatment. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162(4):510-4.
85. Gómez-Friero M, Laynez-Herrero E. Use of Er:YAG laser in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(5):340-4.
86. Shobeiri SA, Kerkhof MH, Minassian VA, Bazi T. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. *Int Urogynecol J*. 2019;30(3):371-6.
87. Qureshi AA, Tenenbaum MM, Myckatyn TM. Nonsurgical Vulvovaginal Rejuvenation With Radiofrequency and Laser Devices: A Literature Review and Comprehensive Update for Aesthetic Surgeons. *Aesthet Surg J*. 2018;38(3):302-11.
88. Mitchell L, Goldstein AT, Heller D, Mautz T, Thorne C, Joyce Kong SY, et al. Fractionated Carbon Dioxide Laser for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2021;137(6):979-87.
89. Drnovsek-Olup B, Beltram M, Pizem J. Repetitive Er:YAG laser irradiation of human skin: a histological evaluation. *Lasers Surg Med*. 2004;35(2):146-51.
90. Gottlieb S. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on efforts to safeguard women's health from deceptive health claims and significant risks related to devices marketed for use in medical procedures for "vaginal rejuvenation" [Internet]. 2018 [updated 2018 Aug 02; cited 2022 Apr 25]. Medical Devices. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-efforts-safeguard-womens-health-deceptive-health->

claims?utm_campaign=07302018_Statement_vaginal%20rejuvenation&utm_medium=email&utm_source=Eloqua.

91. Medsafe. The USFDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal 'Rejuvenation' or Vaginal Cosmetic Procedures: FDA Safety Communication [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/2018/EnergyBasedDevicesVaginalRejuvenation.asp>.
92. Balchander D, Nyirjesy P. Fractionated CO2 Laser as Therapy in Recalcitrant Lichen Sclerosus. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):225-8.
93. Pagano T, Conforti A, Buonfantino C, Schettini F, Vallone R, Gallo A, et al. Effect of rescue fractional microablative CO2 laser on symptoms and sexual dysfunction in women affected by vulvar lichen sclerosus resistant to long-term use of topic corticosteroid: a prospective longitudinal study. *Menopause*. 2020;27(4):418-22.
94. Ferrara F, Filippi F, Messori S, Iommi M, Patrizi A, D'Antuono A, et al. Fractional CO2 laser and vulvar lichen sclerosus: an alternative resource during maintenance therapy? A prospective study. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021.
95. Burkett LS, Siddique M, Zeymo A, Brunn EA, Gutman RE, Park AJ, et al. Clobetasol Compared With Fractionated Carbon Dioxide Laser for Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2021;137(6):968-78.
96. Grant S, Aitchison T, Henderson E, Christie J, Zare S, McMurray J, et al. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest*. 1999;116(5):1208-17.
97. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol*. 1997;133(11):1433-40.
98. Augustin M, Wenninger K, Amon U, Schroth MJ, Küster W, Chren M, et al. German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation and clinical results. *Dermatology*. 2004;209(1):14-20.
99. Chren MM. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin*. 2012;30(2):231-6, xiii.
100. Tincello DG, Owen RK, Slack MC, Abrams KR. Validation of the Patient Global Impression scales for use in detrusor overactivity: secondary analysis of the RELAX study. *Bjog*. 2013;120(2):212-6.
101. Günthert AR, Duclos K, Jahns BG, Krause E, Amann E, Limacher A, et al. Clinical scoring system for vulvar lichen sclerosus. *J Sex Med*. 2012;9(9):2342-50.
102. Schmidt J, Lamprecht F, Wittmann WW. [Satisfaction with inpatient management. Development of a questionnaire and initial validity studies]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 1989;39(7):248-55.

Anhang 1: Hautfragebogen Skindex

HAUTFRAGEBOGEN Skindex³¹

Dieser Fragebogen bezieht sich auf die Hautbeschwerden, die Ihnen in den letzten 4 Wochen am meisten zu schaffen gemacht haben.

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Gefühle in Bezug auf **die Hautbeschwerden, die Ihnen** in den letzten 4 Wochen **am meisten zu schaffen gemacht haben**. Bitte kreuzen Sie diejenige Antwort an, die Ihr Befinden am besten beschreibt.

WIE OFT TRAFEN DIE NACHFOLGENDEN AUSSAGEN IN DEN LETZTEN 4 WOCHEN AUF SIE ZU?

	NIE	SELTEN	MANCHMAL	OFT	IMMER
1. Meine Haut schmerzt	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
2. Meine Hautbeschwerden beeinträchtigen meinen Schlaf.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
3. Ich habe die Befürchtung, dass meine Hautbeschwerden etwas Ernstes werden könnten	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
4. Meine Hautbeschwerden erschweren es mir, zu arbeiten oder Hobbys nachzugehen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
5. Meine Hautbeschwerden beeinträchtigen meine Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
6. Meine Hautbeschwerden deprimieren mich	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
7. Meine Haut brennt oder sticht	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
8. Ich neige dazu, wegen meiner Hautbeschwerden zu Hause zu bleiben.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
9. Ich befürchte, dass von meiner Hauterkrankung Narben bleiben.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
10. Meine Haut juckt	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
11. Meine Hautbeschwerden haben einen Einfluss darauf, wie eng ich mit Familienmitgliedern und Freunden zusammen sein kann	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
12. Ich schäme mich wegen meiner Hautbeschwerden.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
13. Ich mache mir Sorgen, dass sich meine Hautbeschwerden verschlimmern könnten.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
14. Ich neige dazu, wegen meiner Hautbeschwerden Dinge alleine zu machen.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

³¹ Skindex 29 - Germany/German - Version of 04 Feb 15 - Mapi.
ID8431 / Skindex29_AU2.0_deu-DE1.doc

15. Ich ärgere mich über meine Hautbeschwerden	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
16. Die betroffenen Hautstellen werden durch den Kontakt mit Wasser gereizt (Baden, Duschen, Hände waschen)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
17. Wegen meiner Hautbeschwerden fällt es mir schwer, Zuneigung zu zeigen.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
18. Ich mache mir Sorgen über Nebenwirkungen der Behandlung/der Medikamente	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
19. Meine Haut ist gereizt	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
20. Meine Hautbeschwerden beeinträchtigen meine Beziehungen zu anderen Menschen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

WIE OFT TRAFEN DIE NACHFOLGENDEN AUSSAGEN IN DEN LETZTEN 4 WOCHEN AUF SIE ZU?

	NIE	SELTEN	MANCHMAL	OFT	IMMER
21. Meine Hautbeschwerden sind mir peinlich	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
22. Meine Hautbeschwerden sind ein Problem für meine Familie und für meine Freunde	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
23. Ich bin wegen meiner Hautbeschwerden frustriert.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
24. Meine Haut ist empfindlich	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
25. Wegen meiner Hautbeschwerden bin ich nicht mehr so gerne mit anderen Menschen zusammen	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
26. Ich empfinde meine Hautbeschwerden als demütigend.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
27. Meine Haut blutet	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
28. Meine Hautbeschwerden stören mich	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
29. Meine Hautbeschwerden beeinträchtigen mein Sexualleben	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
30. Meine Hautbeschwerden machen mich müde	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

Anhang 2: ZUF-8

PATIENTINNEN-ID: _____

ZEITPUNKT: _____

Fragebogen zur Patientinnenzufriedenheit

1. Wie würden Sie die Qualität der Behandlung, welche Sie erhalten haben, beurteilen?			
Ausgezeichnet <input type="checkbox"/>	Gut <input type="checkbox"/>	Weniger gut <input type="checkbox"/>	Schlecht <input type="checkbox"/>
2. Wie zufrieden sind Sie mit der Behandlung, die Sie erhalten haben, im Großen und Ganzen?			
Sehr zufrieden <input type="checkbox"/>	Weitgehend zufrieden <input type="checkbox"/>	Leidlich oder leicht unzufrieden <input type="checkbox"/>	Ziemlich unzufrieden <input type="checkbox"/>
3. In welchem Maße hat die Behandlung Ihren Bedürfnissen entsprochen?			
Sie hat fast allen meinen Bedürfnissen entsprochen <input type="checkbox"/>	Sie hat den meisten meiner Bedürfnisse entsprochen <input type="checkbox"/>	Sie hat nur wenigen meiner Bedürfnisse entsprochen <input type="checkbox"/>	Sie hat meinen Bedürfnissen nicht entsprochen <input type="checkbox"/>
4. Haben Sie die Art von Behandlung erhalten, die Sie wollten?			
Eindeutig nicht <input type="checkbox"/>	Eigentlich nicht <input type="checkbox"/>	Im Allgemeinen ja <input type="checkbox"/>	Eindeutig ja <input type="checkbox"/>
5. Wie zufrieden sind Sie mit der Art der Behandlung, welche Sie erhalten haben?			
Ziemlich unzufrieden <input type="checkbox"/>	Leidlich oder leicht unzufrieden <input type="checkbox"/>	Weitgehend zufrieden <input type="checkbox"/>	Sehr zufrieden <input type="checkbox"/>
6. Hat die Behandlung, die Sie hier erhielten, Ihnen dabei geholfen, angemessener mit Ihren Beschwerden umzugehen?			
Ja, sie half eine ganze Menge <input type="checkbox"/>	Ja, sie half etwas <input type="checkbox"/>	Nein, sie half eigentlich nicht <input type="checkbox"/>	Nein, sie hat mir die Dinge schwerer gemacht <input type="checkbox"/>
7. Würden Sie einer Freundin dieselbe Art der Behandlung empfehlen, wenn sie ähnliche Beschwerden hätte?			
Eindeutig nicht <input type="checkbox"/>	Ich glaube nicht <input type="checkbox"/>	Ich glaube ja <input type="checkbox"/>	Eindeutig ja <input type="checkbox"/>
8. Würden Sie wieder dieselbe Art der Behandlung durchführen, wenn Sie wieder ähnliche Beschwerden hätten?			
Eindeutig nicht <input type="checkbox"/>	Ich glaube nicht <input type="checkbox"/>	Ich glaube ja <input type="checkbox"/>	Eindeutig ja <input type="checkbox"/>