

Lichen planus richtlijn 2021



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon 030-2006800

E-mail secretariaat@nvdv.nl

Website www.nvdv.nl

Colofon

© 2021 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Definitieve versie: 17-12-2021

Alle rechten voorbehouden

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

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd vanuit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn

Autorisatie

d.d. 17-12-2021 door de NVDV, NHG, NVOG, NVFB, NVMKA, NVM, NVMDL, NVK, NVZA, NVVVP, NVVS, NWVT, V&VN, LPVN en HN

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE	3
INLEIDING.....	5
WERKGROEP	6
VERANTWOORDING	8
DOEL EN DOELGROEP	8
AFKORTINGENLIJST	8
OVERZICHT UITGANGSVRAGEN.....	11
MODULAIRE HERZIENING 2021	11
OVERIGE MODULES/UITGANGSVRAGEN	11
OVERZICHT AANBEVELINGEN	12
EPIDEMIOLOGIE (2021)	18
ETIOLOGIE (2021)	21
RISICO OP MALIGNIE ONTAARDING (2021)	27
KLINISCH BEELD (2012)	31
DIAGNOSTIEK (2012)	35
CUTANE LICHEN PLANUS (2021)	35
GENITALE LICHEN PLANUS (2012)	35
ORALE LICHEN PLANUS (2012)	37
OESOFAGEALE LICHEN PLANUS (2021)	38
LICHEN PLANOPILARIS (2021)	38
LICHEN PLANUS VAN DE NAGEL (2021)	39
AANVULLEND ONDERZOEK	40
LOKALE BEHANDELING (2012)	46
CUTANE LICHEN PLANUS	46
GENITALE LICHEN PLANUS	47
ORALE LICHEN PLANUS	50
OESOFAGEALE LICHEN PLANUS (2021)	63
INTRALESIONALE CORTICOSTEROÏDEN (2021)	67
LASERTHERAPIE (2021)	76
LICHTTHERAPIE (2021)	83
FOTODYNAMISCHE THERAPIE (2021)	87
SYSTEMISCHE THERAPIE (2021)	96
ACITRETINE	99
METHOTREXAAT	100
HYDROXYCHLOROQUINE	102
MYCOFENOLAATMOPFETIL	104
CORTICOSTEROÏDEN	106
SULFASALAZINE	111
DAPSONE	112
CICLOSPORINE	114
LAAGMOLECULAIRGEWICHT HEPARINE (LMWH)	114
BIOLOGICALS	115
OVERZICHT BEHANDELOPTIES	116
KWALITEIT VAN LEVEN (2021).....	118
VOORLICHTING (2012)	122
ORALE LICHEN PLANUS	122
GENITALE LICHEN PLANUS	123
NAGEL LICHEN PLANUS (2021)	127

LICHEN PLANOPILARIS (2021)	128
* NUTTIGE WEBSITES	130
ORGANISATIE VAN ZORG (2021)	131

Inleiding

Afbakening onderwerp en definitie

Lichen planus (LP, Grieks: lichen = boommos) is een inflammatoire aandoening waarbij zowel huid als slijmvliezen (vooral de orale en genitale) kunnen zijn aangedaan. Deze laatste vorm wordt ook wel 'mucosale LP' genoemd. Door de vele verschijningsvormen van LP bestaan er vaak problemen met de herkenning van de aandoening. Lichen planus kan op elke leeftijd voorkomen, maar wordt vooral gezien bij patiënten tussen de 25 en 70 jaar oud. Bij kinderen wordt het zeer zelden gezien. Pijn en jeuk zijn de meest voorkomende klachten en deze kunnen zeer hevig zijn. Lichen planus van de huid presenteert zich doorgaans als jeukende kleine, in groepjes voorkomende baksteenrode, afgeplatte papels van enkele millimeters groot met aan het oppervlak witte 'Wickhamse striae'. De kleine rode plekken kunnen samensmelten tot centimeters grote plekken. Voorkeursplekken zijn vooral de polsen, onderrug, nek, genitalia, voeten, onderbenen en perianaal, maar de afwijkingen kunnen over het gehele lichaam voorkomen. Lichen planus van de slijmvliezen geeft vooral pijnklachten en komt voor in de mondholte en minder vaak ter plaatse van de genitalia. Deze mucosale vorm is ook beschreven ter plaatse van de slokdarm, neus, gehoorgang, traanbuis en conjunctiva. In deze richtlijn wordt ingegaan op de diagnostische en therapeutische aspecten van de diverse vormen van LP.

Beschreven vormen van lichen planus zijn:

- Cutane lichen planus
 - o Klassieke cutane lichen planus
 - o Hypertrofische lichen planus
 - o Lichen planus pigmentosus/*ashy dermatosis*
 - o Actinische lichen planus
 - o Bulleuze lichen planus
 - o Erosieve lichen planus
 - o Annulaire lichen planus
 - o Lineaire lichen planus
 - o Palmoplantaire lichen planus
 - o Lichen planus uitgelokt door geneesmiddelen/lichenoïde geneesmiddelenreactie
- Genitale lichen planus
- Orale lichen planus
 - o Klassieke lichen planus
 - o Orale lichenoïde laesies
- Oesofageale lichen planus
- Lichen planus van de scalp
 - o Lichen planopilaris
 - o Frontale fibroserende alopecia
- Lichen planus van de nagels

Risico op maligniteit

In deze richtlijn wordt eveneens ingegaan op het risico op het ontwikkelen van een maligniteit van de penis, vulva, anus, mondholte of slokdarm. Voor de diagnostiek en behandeling van deze maligniteiten wordt nadrukkelijk verwezen naar bestaande richtlijnen over carcinomen van de penis, de vulva, de intra-epitheliale neoplasieën van de vulva (VIN), en plaveiselcelcarcinomen van de mondholte en oesofagus. Deze zijn te raadplegen op de [Richtlijnen database](#).

Knelpunten

Richtlijnen zijn vooral van belang bij zaken waar verwarring of onenigheid over bestaat. Deze richtlijn kan bijdragen aan meer duidelijkheid over lichen planus met betrekking tot de volgende praktische uitdagingen, knelpunten en valkuilen:

- De onderliggende oorzaak is (nog) niet opgehelderd
- Vaak wordt de aandoening niet herkend
- Behandeling is niet curatief en aan elke behandeling (bijvoorbeeld sterke corticosteroiden, lichttherapie of chirurgie) zijn specifieke nadelen verbonden

- Veel patiënten met lichen planus ervaren een verminderde kwaliteit van leven (psychosociale ziektelast)

Genitale lichen planus

- Genitale lichen planus is soms moeilijk van lichen sclerosus te onderscheiden
- Het op de voorgrond staan van de klacht (branderige) pijn en jeuk leidt er niet zelden toe dat patiënten met genitale lichen planus ten onrechte worden behandeld voor een candida-infectie
- Genitale lichen planus kan leiden tot vernauwing van de anus, de urethra, de vagina en de vaginale introïtus
- Veel patiënten met genitale lichen planus ervaren problemen bij seksualiteit

Orale lichen planus

- Bij lichen planus van het mondslijmvlies bestaat een licht verhoogde kans op het ontwikkelen van een mondholtcarcinoom
- Orale lichen planus kan leiden tot bemoeilijkte mondhygiëne en problemen met eten
- Bepaalde voedingsmiddelen kunnen de klachten van orale lichen planus verergeren

Oesofageale lichen planus

- Oesofageale lichen planus kan leiden tot voedselpassage klachten
- Bij oesofageale LP is er een gering verhoogde kans op slokdarm carcinoom.

Lichen planopilaris

- Lichen planopilaris (en frontale fibroserende alopecia) kunnen leiden tot definitieve haaruitval

Nagel lichen planus

- Nagel lichen planus kan leiden tot pijnklachten, functiebeperking, nagelplaatbeschadiging en definitief nagelverlies

Patiëntenperspectief

In de huidige richtlijn wordt het belang onderschreven van het patiëntenperspectief in het algemeen en van behandeltevredenheid en kwaliteit van leven in het bijzonder. Veel van de aandachtspunten die de Lichen Planus Vereniging Nederland (LPVN) heeft aangedragen zijn verweven in deze richtlijn. Om het patiëntenperspectief meer kracht bij te zetten is er op verzoek van de LPVN een landelijk vragenlijstonderzoek uitgevoerd naar behandeltevredenheid en kwaliteit van leven bij patiënten met LP. In totaal werden 138 LP-patiënten door de LPVN aangeschreven voor deelname aan dit onderzoek, met een respons van 76,1% (88 patiënten). In dit onderzoek werden specifieke vragen gesteld over behandeltevredenheid. Bij de behandeling blijken patiënten effectiviteit het belangrijkste vinden, gevolgd door arts-patiënt relatie, veiligheid en informatieverschaffing. Ongeveer de helft van de patiënten (49,3%) is tevreden over de huidige behandeling, waarbij patiënten het meest tevreden waren over de arts-patiënt relatie, en het minst over effectiviteit van de behandeling. Tevens werden specifieke vragen gesteld over kwaliteit van leven. Uit het vragenlijstonderzoek kwam naar voren dat patiënten met LP een lichte tot middelmatige vermindering van kwaliteit van leven ervaren. De grootste vermindering wordt veroorzaakt door symptomen. Voor een volledig verslag van dit vragenlijstonderzoek zie bijlage 10. Tevens heeft de LPVN een lijst met aandachtspunten voor de zorgverlener aangedragen. Deze lijst geeft de zorgverlener in vogelvlucht een inzicht in de wensen van patiënten met lichen planus. Deze lijst met aandachtspunten is te vinden in bijlage 11.

Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel lid ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden. Naast de afgevaardigden van de verschillende beroepsgroepen is er ook een patiëntenvertegenwoordiger betrokken geweest bij de ontwikkeling van de richtlijn. Voor een volledig overzicht van voorgaande werkgroepen en alle betrokken partijen wordt verwezen naar tabel 2 en tabel 6 in bijlage 1.

Werkgroepleden – 2021	Affiliatie en vereniging
Drs. C.L.M. van Hees, voorzitter, dermatoloog	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. M.L. Bandell, gynaecoloog, seksuoloog NVVS/FECSM	Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht, Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging voor Seksuologie (NVVS)
E. Bol-van den Hil, mondhygiënist	Nederlandse Vereniging van Mondhygiënisten (NVM)
C.W.L. van den Bos, bekkenfysiotherapeut, MSPT	Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB)
Drs. T. Breedveld, tandarts	Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen (NWWT)
Dr. G.R. Dohle, uroloog	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog n.p.	Directeur NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. A. Glansdorp, huisarts en kaderhuisarts urogynaecologie	Leiden, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
S. Groot, patiëntvertegenwoordiger, voorzitter Lichen Planus Vereniging Nederland	Lichen Planus Vereniging Nederland (LPVN)
Dr. W.A. ter Harmsel, gynaecoloog	Roosevelt Kliniek, Leiden, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
J. Janssens, verpleegkundig specialist	Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom en Roosendaal, Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
Dr. M.J. ten Kate-Booij, gynaecoloog	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
Dr. E.H. van der Meij, MKA-chirurg	Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA)
Drs. E.J. Mendels, dermatoloog	Sophia Kinderziekenhuis - Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Dr. J.M. Oldhoff, dermatoloog	Universitair Medisch Centrum Groningen, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Drs. M.C. Raadgers, bekkenfysiotherapeut, bewegingswetenschapper	Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB)
Drs. M.J. Ramakers, arts-seksuoloog NVVS/FECSM	Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging Voor Seksuologie (NVVS)
Drs. L.M.T. van der Spek-Keijser, dermatoloog	Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom en Roosendaal, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
E. Swanborn, patiëntvertegenwoordiger, voorzitter stichting Lichen Sclerosus	Stichting Lichen Sclerosus (SLS)
Dr. R.A. Veenendaal	Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Drs. H. Vermaat, dermatoloog	Spaarne Gasthuis, Haarlem, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Nederlandse Vereniging voor Vulva Pathologie (NVvVP)
Drs. A.H.I. Witterland, ziekenhuisapotheker	Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA)
Drs S.A.A. Wolt-Plompen, kinderarts	Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
Ondersteuning werkgroep	Vereniging
S.L. Wanders, MSc, arts-onderzoeker (secretaris) vanaf juli 2021	Bureau NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
E. de Booij, MSc, arts-onderzoeker (secretaris) t/m juni 2021	Bureau NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
L.S. van der Schoot, MSc, arts-onderzoeker (secretaris) t/m november 2019	Bureau NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
M. Hofhuis, MSc, arts-onderzoeker (secretaris) t/m oktober 2019	Bureau NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Dr. W.A. van Enst, epidemioloog	Bureau NVDV, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Belangenverklaring

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstreming is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in bijlage 2.

Verantwoording

Voor een overzicht van alle aspecten van de ontwikkeling van een richtlijn wordt verwezen naar bijlage 1.

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn is gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en discussie met input van experts uit verschillende vakgebieden en patiëntvertegenwoordigers. De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met lichen planus.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met lichen planus, zoals dermatologen, gynaecologen, urologen, apothekers, kinderartsen, MDL-artsen, huisartsen, tandartsen, MKA-chirurgen, pathologen, seksuologen, bekkenfysiotherapeuten, verloskundigen, psychologen, verpleegkundigen en mondhygiënist. Voor patiënten werd informatie op www.thuisarts.nl en een patiëntenfolder ontwikkeld.

Afkortingenlijst

ALA-PDT	Aminolevulinic Acid-Photodynamic Therapy
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
BI	BetrouwbaarheidsInterval
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CT	Computer Tomografie
DBC	Diagnose Behandeling Combinatie
DLQI	Dermatology Life Quality Index
dVIN	<i>differentiated</i> Vulvar Intraepithelial Neoplasia
EBRO	Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling
EQ	Erythroplasie van Queyrat
FFA	Frontale fibroserende alopecia
FNA	Formularium der Nederlandse <i>Apothekers</i>
GLP	Genitale lichen planus
GOS	Global Objective Score
GRADE	Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GSS	Global Subjective Score
HCV	Hepatitis C virus
HPV	Humaan papillomavirus
HR	Hazard Ratio
HSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
HuidNL	Huid Nederland (voorheen: Huidpatiënten Nederland)
ICS	International Continence Society
IF	Immunofluorescentie
IGA	Investigator's Global Assessment
IQR	<i>Interquartile range</i>

ISSVD	International Society for the Study of Vulvovaginal Disease
KIDZ	Kwaliteit, Inzicht en Doelmatigheid in de medisch specialistische Zorg
KIMO	Kennisinstituut Mondzorg
KIMS	Kennisinstituut van Medisch Specialisten
LE	Lupus Erythematodes
LP	Lichen Planus
LPP	Lichen Planopilaris
LPVN	Lichen Planus Vereniging Nederland
LS	Lichen Sclerosus
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NFU	Nederlandse Federatie Universitair Medische Centra
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NKR	Nederlandse Kankerregistratie
NLP	Nagel lichen planus
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVM	Nederlandse Vereniging van Mondhygiënisten
NVMDL	Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
NVMKA	Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
NVFB	Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie
NVVA	Nederlandse Vereniging voor Allergologie
NVvP	Nederlandse Vereniging voor Pathologie
NVVS	Nederlandse Wetenschappelijk Vereniging Voor Seksuologie
NVvVP	Nederlandse Vereniging voor Vulva Pathologie
NVU	Nederlandse Vereniging voor Urologie
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
NVZA	Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers
NWVT	Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen
OLP	Orale Lichen Planus
OR	Odds Ratio
OTC	<i>Over the counter</i> geneesmiddel (zelfzorgmedicatie)
PaGA	Patient Global Assessment
PALGA	Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
PCC	Plaveiselcelcarcinoom
PDT	Photodynamic therapy
PGA	Physician Global Assessment
PICO	Patient Intervention Comparison Outcome
PIN/PeIN	Peniele Intraepitheliale Neoplasie
RCT	Randomized Controlled Trial
RoB	Risk of Bias
RR	Risk Ratio
SCC	<i>Squamous Cell Carcinoma</i>
SD	Standard Deviation (standaard afwijking)
SIR	Standardized Incidence Ratio
SKMS	Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
SKPC	Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten
SLS	Stichting Lichen Sclerosus
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
TCS	Total Clinical Score
TNM	Tumor Node Metastasis
UV	Ultraviolet
uVIN	<i>undifferentiated</i> Vulvar Intraepithelial Neoplasia
VAS	Visual Analogue Score
VIG	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
VIN	Vulvaire Intraepitheliale Neoplasie
VMTI	Vereniging Medisch Tandheelkundige Interactie
VLP	Vulvaire Lichen Planus
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

WGBO	Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst
ZN	Zorgverzekeraars Nederland

Overzicht uitgangsvragen

Modulaire herziening 2021

In 2021 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

Etiologie

- Wat is de etiologie van lichen planus?

Epidemiologie

- Wat is de epidemiologie van de verschillende subtypen van lichen planus?

Risico op maligne onttaarding

- Wat is de kans op maligne onttaarding van lichen planus?

Lokale therapie

- Wat is de effectiviteit van intralesionale corticosteroïden bij patiënten met lichen planus?

Licht- en lasertherapie

- Wat is de effectiviteit van lasertherapie bij patiënten met lichen planus?
- Wat is de effectiviteit van lichttherapie bij patiënten met lichen planus?
- Wat is de effectiviteit van fotodynamische therapie bij patiënten met lichen planus?

Systemische therapie

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

Kwaliteit van leven

- Wat is de invloed van lichen planus op kwaliteit van leven?

Organisatie van zorg

- Hoe dient de zorg rondom patiënten met lichen planus georganiseerd te worden?

Overige modules/uitgangsvragen

In 2012 werden de volgende modules ontwikkeld

Epidemiologie

Klinisch beeld

Etiologie

Diagnostiek

Prognose en follow-up

Therapie

Voorlichting

Overzicht aanbevelingen

Etiologie (2021)

Verricht bij patiënten met orale lichen planus afkomstig uit Zuid-Europa, Japan of de Verenigde Staten, laagdrempelig screening op Hepatitis C-infectie.

Risico op maligne ontanding (2021)

Cutane lichen planus

Maligne ontanding van cutane lichen planus is zeldzaam en het betreft de hypertrofische variant. Alle patiënten met hypertrofische cutane lichen planus dienen heldere instructies te krijgen over wat te doen als ze verandering bemerken.

Genitale lichen planus

Maligne ontanding van genitale lichen planus is zeldzaam. Alle patiënten met genitale lichen planus dienen te worden geïnstrueerd in zelfonderzoek met heldere instructies wat te doen als ze verandering bemerken

Orale lichen planus

Patiënten met orale lichen planus dienen te worden geïnformeerd over het (licht) verhoogde risico op het krijgen van een mondholtcarcinoom

Oesofageale lichen planus

Patiënten met oesofageale lichen planus dienen te worden geïnformeerd over het (licht) verhoogde risico op het krijgen van een oesofaguscarcinoom.

Periodieke controles (2021)

Cutane lichen planus

Patiënten met cutane lichen planus bij wie de lichen planus genezen is hoeven niet te worden gecontroleerd.

Genitale lichen planus

Voor patiënten met genitale lichen planus is ten minste jaarlijkse controle geïndiceerd. Afhankelijk van het klachtenpatroon en klinisch beeld kan het interval tussen controles aangepast worden.

Orale lichen planus

Voor patiënten met orale lichen planus is jaarlijkse controle geïndiceerd. Afhankelijk van het klachtenpatroon en klinisch beeld kan het interval tussen controles aangepast worden.

Controle kan bij patiënten met orale lichen planus verantwoord geschieden in de tandheelkundige praktijk.

Oesofageale lichen planus

Bij patiënten met oesofageale lichen planus en passage klachten is periodieke controle geïndiceerd.

Bij patiënten met lichen planus en oesofageale klachten van dysfagie, odynofagie en/of alarmsymptomen, dient laagdrempelig een oesofago-gastro-duodenoscopie te worden verricht

Lichen planopilaris

Voor patiënten met lichen planopilaris is periodieke controle na behandeling alleen geïndiceerd indien er sprake is van een recidief.

Nagel lichen planus

Voor patiënten met nagel lichen planus is periodieke controle na behandeling alleen geïndiceerd indien er sprake is van een actieve ziekte.

Diagnostiek (2012)

Cutane lichen planus

Bij iedere patiënt met cutane lichen planus dient gevraagd te worden naar afwijkingen (elders) op het lichaam, specifiek naar orale en genitale klachten, en dient inspectie van deze gebieden plaats te vinden.

Een stansbiopt wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid
2. Verdenking op neoplasie

Directe en indirecte immunofluorescentie kan worden verricht indien differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan een auto-immuun blaarziekte.

Genitale lichen planus

Bij iedere patiënt met genitale lichen planus dient gevraagd te worden naar afwijkingen (elders) op het lichaam, specifiek naar orale klachten, en dient inspectie van de mond en de hele huid plaats te vinden.

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

Een stansbiopt wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid
2. Verdenking op neoplasie
3. Bij onvoldoende reactie op therapie

Orale lichen planus

Indien bij afwijkingen van het mondslijmvlies het klinisch beeld minder specifiek is voor orale lichen planus, wordt (bij afwezigheid van etiologische factoren) een biopsie verricht, met name om dysplasie en carcinoom uit te sluiten.

Bij erosieve afwijking en geen klassieke presentatie van lichen planus is het van belang om slijmvliespemfigoïd uit te sluiten middels IF onderzoek.

Als op basis van het klinisch beeld wordt gedacht aan een tandheelkundig restauratiemateriaal-geassocieerde orale lichenoïde contactlaesie, wordt het verrichten van epicutaan contactallergologisch onderzoek afgeraden.

Als het aannemelijk is dat een orale lichenoïde laesie veroorzaakt wordt door een restauratie of prothese, meestal betreft het metaal, kan bij klachten vervanging van de restauratie door bijvoorbeeld keramiek of kunststof worden overwogen.

De patiënt dient hierbij echter geïnformeerd te worden dat op geen enkele wijze kan worden gegarandeerd dat de slijmvliesafwijking hierbij ook daadwerkelijk zal verdwijnen.

Oesofageale lichen planus

Om oesofageale lichen planus te diagnosticeren is zowel endoscopisch als histologisch onderzoek noodzakelijk.

Bij patiënten met lichen planus dient gevraagd te worden naar dysfagie, odynofagie en ongewild gewichtsverlies.

Bij klachten van de slokdarm of ongewild gewichtsverlies dient laagdrempelig endoscopisch onderzoek van de slokdarm plaats te vinden.

Lichen planopilaris

Bij iedere patiënt met lichen planopilaris dient gevraagd te worden naar afwijkingen elders op het lichaam, specifiek naar orale en genitale klachten, en dient inspectie van deze gebieden plaats te vinden.

De diagnose lichen planopilaris kan soms op basis van trichoscopie worden gesteld. Bij diagnostische onzekerheid of indien bevestiging van de diagnose voor patiënt of in het kader van de therapie wenselijk is, worden twee stansbiopten (4mm) aanbevolen. Trichoscopie kan dan worden gebruikt bij het bepalen van de plek van het biopt.

Nagel lichen planus

Bij iedere patiënt met nagel lichen planus dient gevraagd te worden naar afwijkingen elders op het lichaam, specifiek naar orale en genitale klachten, en dient inspectie van deze gebieden plaats te vinden.

Een longitudinaal excisie biopt van nagelbed/nagelmatrix voor PA-onderzoek wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid
2. Verdinking op neoplasie

Lokale behandeling (2012)

Cutane lichen planus

De standaardbehandeling van cutane lichen planus bestaat uit een sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkend lokaal corticosteroïd éénmaal daags (zo nodig onder occlusie) in de vorm van crème of zalf.

Als alternatief voor dermatocorticosteroïden kan er gekozen worden voor een behandeling met een lokale calcineurineremmer waarbij tacrolimuszalf de voorkeur heeft boven pimecrolimuscrème.

Behandeling met een vitamine D-analoog wordt niet aanbevolen bij patiënten met cutane lichen planus.

Nagel lichen planus

Bij milde gevallen van nagel lichen planus waarbij er nog weinig dystrofische afwijkingen zijn, kan behandeling met een sterk tot zeer sterk werkende (klasse 3-4) corticosteroïd zalf onder occlusie overwogen worden.

Genitale lichen planus

Bij patiënten met genitale lichen planus is naast een emolliens een sterk tot zeer sterk werkend (klasse 3 of 4) lokaal corticosteroïd het middel van eerste keus, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben boven crèmes.

Bij vaginale lichen planus zijn hydrocortison per zetpil (25 mg) of clobetasolpropionaat zalf, aangebracht met behulp van een applicator of mini tampon, een optie.

Als alternatief voor dermatocorticosteroïden kan er gekozen worden voor een behandeling met een lokale calcineurineremmer waarbij tacrolimuszalf de voorkeur heeft boven pimecrolimuscrème. Voor vaginale toepassing is van de calcineurineremmers alleen tacrolimus geschikt.

Orale lichen planus

Ter palliatie van de klachten bij orale lichen planus is het eerste middel van keuze een klasse 3 of 4 corticosteroïd. Driemaal daags bij start, onderhoud éénmaal daags voor slapen. Vanwege de beperkte bijwerkingen zal meestal gestart worden met een middel dat lokaal kan worden toegediend. Opties zijn:

- Mondpasta (eventueel in combinatie met een individueel vervaardigde bleeklepel) voor de nacht bij betrokkenheid van de gingiva)
- Mondspoeling bij uitgebreide ziekte, of voorziene problemen bij het lokaal aanbrengen van zalf of pasta)
- Fluticason neusspray kan worden toegepast bij zowel lokale als multifocale afwijkingen van het mondslimvlies

Als alternatief voor corticosteroïden kan behandeling met lokale calcineurineremmers (ciclosporine in de vorm van een zalf of spoeling, pimecrolimus en tacrolimus) overwogen worden.

Lokale retinoïden dienen bij orale lichen planus slechts overwogen te worden als andere lokale behandelingen falen.

Hyaluronzuur heeft geen plaats bij de behandeling van orale lichen planus.

Aloë vera gel is bij orale lichen planus een mogelijk alternatief als andere reguliere therapieopties falen.

Oesofageale lichen planus

Patiënten met chronische of recidiverende oesofageale lichen planus dienen behandeld te worden met een lokaal corticosteroïd, waarbij gekozen kan worden voor budesonide of fluticason. Zie full tekst voor toedieningswijze.

Intralesionale corticosteroiden (2021)

Cutane lichen planus

Bij patiënten met cutane lichen planus met gelokaliseerde, hypertrofische laesies die niet of onvoldoende reageren op topicale therapie, kan behandeling met intralesionale corticosteroiden overwogen worden.

Genitale lichen planus

Bij patiënten met genitale lichen planus met gelokaliseerde, hypertrofische laesies die niet of onvoldoende reageren op topicale therapie, kan behandeling met intralesionale corticosteroiden overwogen worden.

Orale lichen planus

Bij patiënten met orale lichen planus wordt behandeling met intralesionale corticosteroiden niet aanbevolen.

Oesofageale lichen planus

Bij patiënten met oesofageale lichen planus die niet of onvoldoende op lokale therapie reageert en stenosering, kan behandeling met intralesionale corticosteroiden in combinatie met dilatatie van de stenose overwogen worden.

Aangezien dilatatieletsel nieuwe reactieve laesies kan veroorzaken, is het verstandig terughoudend te zijn met dilateren.

Lichen planopilaris

Bij patiënten met lichen planopilaris met gelokaliseerde, hypertrofische laesies die niet of onvoldoende reageren op topicale therapie, kan behandeling met intralesionale corticosteroiden overwogen worden, te beginnen met een lage dosering (A10).

Nagel lichen planus

Bij patiënten met nagel lichen planus waarbij enkele nagels (1-3) zijn aangedaan kan behandeling met intralesionale corticosteroiden overwogen worden.

Lasertherapie (2021)

Wegens gebrek aan bewijs en praktijkervaring wordt behandeling met low-level laser therapie bij patiënten met lichen planus afgeraden.

Lichttherapie (2021)

Bij patiënten met cutane lichen planus die zeer uitgebreid is of die niet of onvoldoende reageert op lokale behandeling kan lichttherapie overwogen worden. Zowel smalspectrum UVB als (P)UVA behandeling zijn beschreven.

Lichttherapie kan overwogen worden bij een contra-indicatie voor, bijwerkingen op of onvoldoende effectiviteit van systemische therapie.

Fotodynamische therapie (2021)

Wegens gebrek aan bewijs en praktijkervaring wordt fotodynamische therapie bij patiënten met lichen planus afgeraden.

Systemische therapie (2021)

Overweeg vóór het starten met systemische therapie de diagnose lichen planus te bevestigen middels een biopsie.

Cutane lichen planus

Bij uitgebreide cutane lichen planus die niet of onvoldoende reageert op lokale therapie of lichttherapie kan behandeling met een stootkuur systemische corticosteroiden overwogen worden.

Andere behandelopties zijn methotrexaat, hydroxychloroquine of ciclosporine.

Als er sprake is van hyperkeratose hebben systemische retinoïden de voorkeur.

Genitale lichen planus

Bij genitale lichen planus die niet of onvoldoende reageert op lokale therapie kan behandeling met methotrexaat of hydroxychloroquine overwogen worden. Eventueel kan gedurende de eerste 3 maanden een combinatiebehandeling met systemische corticosteroïden gegeven worden.

Als er sprake is van hyperkeratose hebben systemische retinoïden de voorkeur.

Overweeg patiënten met genitale lichen planus die in aanmerking komen voor behandeling met systemische therapie, te verwijzen naar een vulvopoli of een centrum met expertise in de behandeling van genitale LP

Orale lichen planus

Bij patiënten met orale lichen planus die niet of onvoldoende op lokale behandeling reageert en waar op korte termijn verbetering gewenst is kan behandeling met een stootkuur systemische corticosteroïden overwogen worden.

In minder acute gevallen is behandeling met hydroxychloroquine of methotrexaat een optie.

Oesofageale lichen planus

Bij patiënten met oesofageale lichen planus en stenosering, die niet of onvoldoende op lokale behandeling reageert, kan behandeling met systemische corticosteroïden – eventueel in combinatie met een steroidsparend immunosuppressivum - overwogen worden.

Indien behandeling met corticosteroïden, lokaal of systemisch, faalt, wordt een verwijzing naar centrum met expertise geadviseerd.

Lichen planopilaris

Bij lichen planopilaris die uitgebreid is of die niet of onvoldoende reageert op lokale therapie, kan behandeling met hydroxychloroquine of methotrexaat overwogen worden.

Andere behandelopties zijn ciclosporine of mycofenolaatmofetil.

Systemische retinoïden kunnen overwogen worden bij uitgesproken folliculaire hyperkeratose.

Nagel lichen planus

Bij uitgebreide lichen planus van de nagels waarbij meerdere nagels zijn aangedaan, of bij laesies die onvoldoende reageren op intralesionale corticosteroïden, kan behandeling met intramusculaire corticosteroïden overwogen worden.

Overige middelen

Wegens gebrek aan bewijs en praktijkervaring wordt behandeling met sulfasalazine, laagmoleculairgewicht heparine, dapsone of biologicals bij lichen planus vooralsnog niet aangeraden.

Kwaliteit van leven (2021)

Vraag bij patiënten met lichen planus gericht naar kwaliteit van leven en geef gericht voorlichting

Neem bij studies naar het effect van therapie, de patiënttevredenheid en de kwaliteit van leven mee.

Voorlichting (2012)

Geef iedere patiënt met lichen planus proactief en uitgebreid informatie over de aandoening en over de consequenties op de korte en lange termijn.

Wijs iedere patiënt met lichen planus op mogelijke uitingen van de ziekte op andere locaties. Raad patiënten aan om bij bezoek aan medisch specialisten te vermelden dat zij lichen planus hebben.

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

Vraag gericht naar stemmingsklachten (somberheid, schuld, schaamte) en angstklachten, en bespreek verwijzing naar een psycholoog.

Vraag gericht naar de kwaliteit van leven bij patiënten met lichen planus

Genitale lichen planus

Bespreek mogelijke invloed op het seksueel functioneren en wijs patiënten met genitale lichen planus op de mogelijkheid van begeleiding/behandeling door een seksuoloog NVVS, en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut.

Bij chirurgisch ingrijpen dient een preoperatief consult bij een seksuoloog NVVS en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut plaats te vinden om vast te stellen of er sprake is van een realistisch verwachtingspatroon en om sensitatie en/of bekkenbodempertonie (contra-indicaties voor een operatie) uit te sluiten.

Orale lichen planus

Besteed bij patiënten met orale lichen planus aandacht aan mondverzorging en bespreek de invloed op oraal seksueel functioneren/zoenen. Wijs patiënten met oraal lichen planus op de mogelijkheid van begeleiding/behandeling door een seksuoloog NVVS.

Lichen planopilaris

Bespreek de invloed van het haarverlies op het dagelijks leven en geef informatie over de mogelijkheden voor een haarstuk.

Nagel lichen planus

Geef patiënten met nagel lichen planus gerichte adviezen over de verzorging van de nagels.

Besteed bij patiënten met nagel lichen planus aandacht aan de eventuele cosmetische bezwaren en camouflage opties.

Epidemiologie (2021)

Uitgangsvraag

Wat is de epidemiologie van de verschillende subtypen van lichen planus?

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Er werd een algemene, systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage. [bijlage 2]. Verder werden de studies uit de richtlijn 2012 nagelopen. Voor dit hoofdstuk werden studies geïncludeerd die de epidemiologie van de verschillende subtypes van LP beschrijven. Er zijn alleen studies in het Engels en Nederlands meegenomen. Er werden 29 studies uit de zoekstrategie 2019 geselecteerd op basis van titel/abstract. Hiervan werden na full text screening 21 studies geïncludeerd. Daarnaast is er één studie uit de richtlijn van 2012 toegevoegd die niet in de search naar voren kwam. De geïncludeerde studies zijn observationeel. Er worden daarom geen conclusies getrokken op basis van de geïncludeerde studies. De bevindingen uit de studies worden hieronder kort toegelicht.

Samenvatting van de literatuur

Algemeen

De prevalentie van lichen planus varieert van 0,2% tot 13,75%. Omdat de studiepopulatie per studie er verschillend is, kan er geen gemiddelde worden berekend.

Yew et al. beschrijven alle patiënten met LP in een tertiair dermatologisch centrum in Singapore. Van alle 385.492 patiënten van de kliniek werd bij 814 (0,2%) de diagnose LP gesteld, alle diagnoses werden gesteld middels een biopt. De prevalentie van subtypes was als volgt: 65,9% had uitsluitend cutane LP, 18,8% had uitsluitend orale LP, 8,8% had zowel cutane als orale LP, 2,4% had LP van zowel de huid als de nagels, 4,1% had genitale mucosale LP en 4,4% had lichen planopilaris (LPP). De gemiddelde leeftijd van de LP patiënten was 47,1 jaar en 52,9% van de patiënten was man.

Rosenbaum et al. voerden een vergelijkbaar onderzoek uit in Ghana. Bij patiënten die een tertiair dermatologisch centrum bezochten werd bij 52 patiënten (9,9%) de diagnose LP gesteld, bij slechts één patiënt gebeurde dit middels biopt. De gemiddelde leeftijd van de patiënten met LP was 28 jaar (range: 1 maand tot 105 jaar) en 44,3% van de patiënten was man.

Schwager et al. beschrijven 444 patiënten met de diagnose LP uit twee tertiaire centra in de Verenigde Staten. De diagnose werd gesteld middels biopt. De subtypes waren als volgt verdeeld: 19,1% had orale LP, 11,9% genitale LP, 7,7% zowel oraal als genitaal en 1,1% had LP van de nagels. De gemiddelde leeftijd was 46,4 jaar \pm 17,6 en 39% van de patiënten was man.

Pariath et al. beschrijven de prevalentie van verschillende dermatosen bij postmenopauzale vrouwen in India. Gedurende één jaar werden 150 vrouwen die een tertiair dermatologisch centrum bezochten met huidklachten uitgebreid onderzocht met onder andere een KOH-preparaat, biopt en onderzoek onder een Wood's lamp. Van de 90 vrouwen met een extra-genitale dermatose was LP de op één na meest voorkomende, namelijk bij 11,22% van de patiënten. Van de 90 genitale dermatosen werd de diagnose genitale LP bij 4,44% van de patiënten gesteld. Van de 80 patiënten met een orale klachten was de diagnose bij 13,75% OLP.

Genitale lichen planus

Er werden vier artikelen gevonden die de prevalentie van genitale LP beschrijven (Goncalvez, 2019; You, 2016, Shah 2017, Fahy 2017). Goncalvez et al. beschreven in een retrospectieve studie de populatie vrouwen die het vulvasprekkuur bezochten in een tertiair centrum over een periode van vier jaar. Van de 136 patiënten met vulvakklachten werd bij 8,8% de diagnose LP gesteld, bij 72% werd dit middels een biopt gedaan. Na lichen sclerosus (64,7% van de diagnoses) was lichen planus de meest voorkomende aandoening.

You et al. voerden een vergelijkbaar opgezette studie uit in Zuid-Korea. Zij registreerden de diagnoses van alle patiënten die zich in een universitair centrum presenteerden met een dermatose van de glans penis over een periode van 10 jaar. Bij de 65 patiënten was LP, samen met seborroïsch eczeem, de meest voorkomende aandoening (beide bij 18,5% van de patiënten). Alle diagnoses waren bevestigd middels biopt.

In de studie van Shah et al. werden 600 mannen beschreven die werden verwezen naar een centrum voor genitale dermatosen bij mannen. Bij 44 patiënten (7,3%) werd de diagnose LP gesteld. De meerderheid van de patiënten was besneden (27 versus 17). Caoimhe et al. beschreven 100 patiënten met vulvaire lichen planus. Van deze groep had 31% uitsluitend vulvaire laesies. Andere aangedane locaties waren orofaryngeale mucosa (47%), vaginale mucosa (46%), huid (20%), scalp (11%), oesofagus (4%) en de ogen (2%).

Orale lichen planus

De prevalentie van orale lichen planus (OLP) varieert van 0,14% tot 10,91%. De studiepopulatie en definitie van OLP verschillen per studie, wat vergelijking van de studies lastig maakt. Al-Nasser et al. includeerden in hun meta-analyse drie studies die de prevalentie van OLP in Arabische landen onderzochten binnen populaties patiënten van tertiaire tandheelkundige centra. (Al-Mobeerik, 2019; Salem, 1989; Mani 1985) De prevalentie van OLP varieerde van 0,35% tot 1,7%. Byakodi et al. en Rivera et al. beschreven de prevalentie van OLP binnen patiëntenpopulaties van tertiaire tandheelkundige centra in respectievelijk India en Chili. Byakodi et al. rapporteerden een prevalentie van 0,14% binnen de gehele studiepopulatie en 5,6% binnen de patiëntengroep met orale mucosale laesies. Rivera et al. beschrijven een prevalentie van 5,8% binnen de gehele studiepopulatie. Mohan et al. beschreven binnen een populatie van patiënten die een tandheelkundig centrum bezochten de subgroep perimenopauzale vrouwen. Van de 1576 vrouwen werd bij 10,91% de diagnose OLP gesteld. Feng et al. onderzochten de prevalentie van OLP binnen de algemene populatie. Inwoners van Shanghai werden geïnccludeerd middels een at-random getrokken gestratificeerde steekproef. In totaal werden er 11.054 deelnemers geïnccludeerd. Van de deelnemers hadden 10,8% een orale laesie waarvan bij 7,5% de diagnose lichen planus werd gesteld, dit kwam neer op 0,81% van alle geïnccludeerde patiënten. Yagav et al. beschreven de prevalentie van orale mucosale laesies bij een populatie ouderen in een verpleegtehuis. Alle 464 deelnemers werden klinisch onderzocht. Bij 4,4% werd de diagnose OLP gesteld.

Oesofageale lichen planus

Quispel et al. onderzochten oesofageale betrokkenheid bij 24 patiënten met cutane of mucosale LP. Patiënten ondergingen endoscopisch en histologisch onderzoek. Bij 50% van de patiënten werd de diagnose oesofageale LP gesteld. Kern et al. voerden een vergelijkbaar onderzoek uit bij 32 patiënten met LP van de huid, slijmvliezen of nagels. Twintig patiënten (62%) kregen op basis van endoscopische beelden de diagnose oesofageale LP. Bij 10 (31%) hiervan werd de diagnose uiteindelijk bewezen.

Lichen planus bij kinderen

Drie studies beschreven de prevalentie van LP bij kinderen (Amadori, 2017; Bakhtiari, 2017; Kanwar 2010). Amadori et al. onderzochten orale mucosale laesies bij adolescenten en includeerden alle patiënten tussen de 13 en 18 jaar van een universitair tandheelkundig centrum in Italië gedurende een periode van zes jaar. Van de 6374 kinderen hadden 1544 patiënten (31,7%) een mucosale laesie. Van deze groep werd bij twee patiënten (0,13%) de diagnose OLP gesteld. Bakhtiari et al. includeerde patiënten onder de 18 jaar in een dermatologisch centrum in Iran gedurende een periode van 12 jaar. Van de 564 patiënten hadden 36 (6,4%) LP. De meeste kinderen hadden cutane LP. De orale mucosa was bij 5,5% van de kinderen aangedaan, de nagels bij 2,2% en 2,7% had genitale LP. Kanwar et al. beschreven 100 kinderen met LP die gevolgd werden gedurende 12 jaar. Van de 100 kinderen had 17% betrokkenheid van orale mucosa, 19% laesies aan de nagels en 11% uitsluitend laesies aan de nagels.

Overige overwegingen

Er is weinig bekend over het voorkomen van LP in Nederland. Vanuit de patiëntenvereniging komt naar voren dat relatief veel patiënten langdurig met klachten rondlopen voordat de juiste diagnose wordt gesteld. Hoewel het hierbij vooral gaat om de mucosale vormen van LP, wordt de cutane LP ook niet zelden aanvankelijk voor een andere aandoening aangezien. Patiënten met LP worden door veel verschillende specialisten gezien. Een probleem is dat deze specialisten niet altijd vragen naar klachten of symptomen op andere locaties. Daarnaast wordt genitale LP nogal eens voor LS aangezien of wordt de klinische diagnose overlap LS/LP gesteld.

Referenties

- Al-Mobeeriek A, AlDosari AM. Prevalence of oral lesions among Saudi dental patients. *Ann Saudi Med* 2009; 29: 365–8.
- Al-Nasser L, El-Metwally A. Oral lichen planus in Arab countries : a review. *J Oral Pathol Med*. 2014 Nov;43(10):723-7.
- Amadori F, Bardellini E, Conti G, Majorana A. Oral mucosal lesions in teenagers: a cross-sectional study. *Ital J Pediatr*. 2017 May 31;43(1):50.
- Bakhtiari S, Taheri JB, Toossi P, Azimi S, Kawosi Nezhad S. Prevalence of oral lichen planus in Iranian children and adolescents: a 12-year retrospective study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017 Dec;18(6):419-422.
- Byakodi R, Shipurkar A, Byakodi S, Marathe K. Prevalence of Oral Soft Tissue Lesions in Sangli, India. *J Community Health*. 2011 Oct;36(5):756-9.
- Fahy CMR, Torgerson RT, Davis MDP. Lichen planus affecting the female genitalia: A retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Dec;77(6):1053-1059.
- Feng J, Zhou Z, Shen X, Wang Y, Shi L, Wang Y, Hu Y, Sun H, Liu W. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions: a cross-sectional study in Shanghai, China. *J Oral Pathol Med*. 2015 Aug;44(7):490-4.
- Goncalves DLM, Romero RL, Ferreira PL, Santi CG. Clinical and epidemiological profile of patients attended in a vulvar clinic of the dermatology outpatient unit of a tertiary hospital during a 4-year period. *Int J Dermatol*. 2019 Nov;58(11):1311-1316.
- Kanwar AJ, De D. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Apr;35(3):257-62.
- Kern JS, Technau-Hafsi K, Schwacha H. Esophageal involvement is frequent in Lichen planus: study in 32 patients with suggestion of clinicopathologic criteria and therapeutic implications. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1374-1382
- Mani N. Preliminary report on prevalence of oral cancer and precancerous lesions among dental patients in Saudi Arabia. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1985; 13: 2.
- Mohan RPS, Gupta A, Kamarthi N, Malik S, Goel S, Gupta S. Incidence of Oral Lichen Planus in Perimenopausal Women: A Cross-sectional Study in Western Uttar Pradesh Population. *J Midlife Health*. 2017 Apr-Jun;8(2):70-74.
- Pariath K, Nair PA. A cross-sectional study on the dermatoses in postmenopausal patients at a rural-based tertiary health care center. *Indian J Dermatol*. 2019 Sep-Oct;64(5):360-365.
- Quispel R, van Boxtel OS, Schipper Me. High prevalence of Esophageal involvement in Lichen planus : A study using magnification chromoendoscopy. *Endoscopy* 2009;41:187-193
- Rivera C, Jones-Herrera C, Vargas P, Venegas B, Droguett D. Oral diseases: a 14-year experience of a Chilean institution with a systematic review from eight countries. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 May 1;22(3):e297-e306.
- Rosenbaum BE, Klein R, Hagan PG, Seadey MY, Quarcoo NL, Hoffmann R, Robinson M, Lartey M, Leger MC. Dermatology in Ghana: a retrospective review of skin disease at the Korle Bu Teaching Hospital Dermatology Clinic. *Pan Afr Med J*. 2017 Mar 3;26:125.
- Salem G. Oral lichen planus among 4277 patients from Gizan, Saudi Arabia. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1989; 17: 322–4.
- Schwager Z, Stern M, Cohen J, Femia A. Clinical epidemiology and treatment of lichen planus: A retrospective review of 2 tertiary care centers. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Dec;81(6):1397-1399.
- Shah M. Clinical outcomes in a specialist male genital skin clinic: prospective follow-up of 600 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Oct;42(7):723-727.
- Yadav NR, Jain M, Sharma A, Yadav R, Pahuja M, Jain V. Distribution and prevalence of oral mucosal lesions in residents of old age homes in Delhi, India. *Nepal J Epidemiol*. 2018 Jun 30;8(2):727-734.
- Yew YW, Lai YC, Chan R. A Retrospective Cohort Study of Epidemiology and Clinical Outcome in Lichen Planus. *Ann Acad Med Singapore*. 2016 Nov;45(11):516-519.
- You HS, Kim GW, Kim WJ, Mun JH, Song M, Kim HS, Ko HC, Kim BS, Kim MB. Dermatoses of the Glans Penis in Korea: A 10-Year Single Center Experience. *Ann Dermatol*. 2016 Feb;28(1):40-4.

Etiologie (2021)

Uitgangsvraag

Wat is de etiologie van lichen planus?

Inleiding

Lichen planus (LP) is een inflammatoire aandoening van de huid en/of mucosa. Het klinisch beeld is erg heterogeen, maar er is een consistent histologisch beeld. De etiologie van lichen planus is nog niet opgehelderd. Naast immuundysregulatie, infecties en omgevingsfactoren spelen ook genetische factoren een rol in de pathogenese.

Er bestaan verschillende klinische varianten van lichen planus die worden ingedeeld op basis van welk deel van de huid of slijmvliezen is aangedaan. In deze richtlijn beschrijven wij de volgende varianten: cutane lichen planus, genitale lichen planus, orale lichen planus (OLP), oesofageale lichen planus, lichen planopilaris (LPP, waarbij de huid rond de haarzakjes is aangedaan), en lichen planus van de nagels. Naast lichen planus bestaat er een ziektebeeld wat zowel klinisch als histopathologisch sterk lijkt op lichen planus, de zogenaamde lichenoid reactie. Het voornaamste verschil is dat er voor deze reacties een duidelijke oorzaak aangewezen kan worden. Voorbeelden hiervan zijn een *lichenoid drug eruption*, waarbij er cutane of mucosale laesies ontstaan als reactie op een aantal geneesmiddelen, of *oral lichenoid lesions* (OLL), waarbij er laesies in de mond ontstaan ten gevolge van een contactallergie op bijvoorbeeld tandheelkundige materialen. Ook kunnen er bij *graft versus host disease* (GVHD) huidafwijkingen ontstaan die erg op lichen planus lijken.

Methode (zoeken en selecteren)

Er werd een zoekactie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage. [Bijlage 2] Verder werden de studies uit de richtlijn 2012 nagelopen. Voor dit hoofdstuk werden studies geïncludeerd die de etiologie van LP beschrijven. Er zijn alleen studies in het Engels en Nederlands meegenomen. Er werden 130 studies geselecteerd op basis van titel/abstract. Hiervan werden na full text screening 30 studies geïncludeerd. Aanvullend zijn er nog 29 studies aan het hoofdstuk toegevoegd. De geïncludeerde studies zijn observationeel en veelal beschrijvend van aard. Er worden daarom geen conclusies getrokken op basis van de geïncludeerde studies. De bevindingen uit de studies worden hieronder kort toegelicht.

Samenvatting van de literatuur

Immuundysregulatie

Lichen planus is hoogstwaarschijnlijk een T-lymfocyt gemedieerde ziekte waarbij met name CD8+ T-lymfocyten apoptose van de keratinocyten induceren. [Lehman 2009, Sugerman 2000, Sugerman 2002]. Daarnaast spelen mogelijk een upregulatie van ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) en een verhoogde afgifte van onder andere TNF-alfa, IL1-alfa, IL6 en IL8 een rol. (Lehman 2009, Chen 2007, Tziotzios 2018).

Stress

Er zijn meerdere studies gedaan naar associaties tussen stress of angst en OLP.

Het hormoon cortisol is verhoogd in personen die stress of angst ervaren en kan daarom als objectieve marker voor stress worden gebruikt. [Stojanovich 2010]

Lopez-Jornet et al. analyseerden in hun meta-analyse 10 studies en toonden aan dat het gemiddelde cortisolniveau bij patiënten met OLP significant hoger is dan in een gezonde populatie. Dit wijst erop dat patiënten met OLP meer stress of angst ervaren dan gezonde personen. [Lopez-Jornet et al. 2019] Op basis van de beschikbare literatuur is niet vast te stellen of de stress het gevolg is van de OLP of mogelijk meespeelt bij het ontstaan ervan.

Infecties

Humaan papillomavirus (HPV)

Ma et al. voerden in 2016 een meta-analyse uit waarvoor 22 studies zijn geïncludeerd. Zij komen tot de conclusie dat patiënten met OLP significant vaker HPV positief zijn vergeleken met een populatie zonder OLP, met een OR van 6,83 (95% BI: 4,15 tot 11,27).

Bij analyse van de subtypes HPV bleek de associatie extra sterk te zijn tussen OLP en HPV type 16 met een OR van 11,27 (95% BI: 4,17 tot 30,43). Er werd tevens een subgroep analyse uitgevoerd waarin werd gekeken of de sterkte van de associatie verschilde per geografische regio. Er werden met name sterke associaties gezien bij studies uit India (OR 132,04, 95% BI: 14,92 tot 1168,20) en de Verenigde staten (OR 96,60, 95% BI: 4,14 tot 2252,15).

Hepatitis C virus (HCV)

Sengyaun et al. includeerden 70 studies in hun meta-analyse om de associatie tussen LP en het HCV te onderzoeken. Deze meta-analyse is aangevuld met een aantal recente studies (Konidena 2011, Manomaivat 2018, Nosratzahi 2018, Petti 2011, Remmerbach 2016, Song 2018) en studies uit de systematische review van Lodi et al.

De nieuwe meta-analyse laat zien dat er mogelijk een associatie bestaat tussen het HCV en LP, waarbij het aantal HCV positieve patiënten hoger is onder patiënten met LP in vergelijking met patiënten zonder LP (OR = 3,23, 95% BI: 2,79 tot 3,75). De resultaten van deze studies zijn echter zeer heterogeen ($I^2 = 85%$). Verreweg de meeste studies beschreven patiënten met OLP.

Shengyaun et al. constateerde dat de geografische locatie de gevonden associatie tussen LP en het HCV beïnvloedde. De sterkste associatie werd gezien in Japan en het mediterrane gebied.

Helicobacter pylori

Er zijn enkele studies gedaan naar de mogelijke associatie tussen OLP en de *Helicobacter (H.) pylori* bacterie. Twee studies onderzochten het plasma van patiënten met en zonder LP op aanwezigheid van antistoffen tegen H. Pylori (Majid 2012, Pourshahidi 2012). Kazanowska-Dygdala et al. voerden een vergelijkbare studie uit waarin de mondholte onderzocht werd op aanwezigheid van H. pylori. De patiënten aantallen in deze studies zijn echter erg klein en de studies laten tegenstrijdige resultaten zien waardoor een uitspraak over de mogelijke associatie tussen H. pylori en LP niet mogelijk is.

Herpesvirussen

Shariati et al. beschrijven een mogelijke associatie tussen het Epstein-Barr virus (EBV) en OLP. Zij vergeleken biopten van 38 OLP patiënten met biopten van 38 gezonde deelnemers. In de OLP groep bleken 6 deelnemers EBV positief te zijn (15,8%) vergeleken met geen van de gezonde deelnemers. ($p=0,01$). Nahidi et al. voerden een vergelijkbare studie uit maar vergeleken biopten van in totaal 120 deelnemers waarbij zij de mogelijk associatie tussen OLP en herpesvirus-7 beschreven. Zij vonden 18 (30%) OLP patiënten die EBV positief bleken vergeleken met zes (10%) gezonde deelnemers. ($p=0,006$)

Ding et al. beschrijven in hun studie uit 2017 de mogelijke rol die het humaan cytomegalovirus (HCMV) speelt in de pathogenese van OLP. Hiervoor onderzochten ze het plasma van 74 patiënten met OLP en 63 gezonde deelnemers. Het micro-RNA expressiepatroon verschilde significant tussen beide groepen. Vijf van de 23 onderzochte micro-RNA's kwamen significant vaker voor in de OLP groep. Ook was de hoeveelheid HCMV DNA in leukocyten significant groter in OLP groep.

Omgevingsfactoren

Orale lichenoïde reactie

Orale lichenoïde laesies (OLL) zijn laesies die kunnen ontstaan als reactie op tandheelkundig materiaal (zoals amalgaam), bepaalde geneesmiddelen en bij *graft versus host disease* (GVHD). Zowel klinisch als histopathologisch kunnen deze laesies sterk op OLP lijken en zijn moeilijk van elkaar te onderscheiden. [Thornhill 2006, Schlosser 2010]

Dat de etiologie van beide ziektebeelden verschilt wordt onderbouwd in de studie van Mårell et al. Zij beschrijven het effect van het vervangen van amalgaam bij patiënten met OLP en OLL. Zij toonden aan dat significant meer laesies heelden in de OLL groep ten opzichte van de OLP groep. Dit positieve effect op OLL na het verwijderen van amalgaam wordt in meer studies beschreven. [Karatasi 2018] Studies die dit effect bij OLP beschrijven ontbreken echter. Naast amalgaam zijn er meerdere materialen die mogelijk een lichenoïde reactie kunnen uitlokken. Zo vonden Ahlgren et al. een hogere incidentie contactallergie voor goudnatriumthiosulfaat bij patiënten met OLL in vergelijking met controle patiënten zonder OLL. [Ahlgren et al. 2012] Durosaro et al. beschrijven een cohort patiënten die een epicutane allergie test onderging wegens verdenking op een contactallergie. Van de 910 patiënten bleken 110 patiënten een contactallergie voor palladium te hebben. Van deze patiënten liet 15,1% een lichenoïde reactie zien. [Durosaro 2009] Tiwari et al.

beschreven in hun retrospectieve studie 68 patiënten met OLP die verwezen waren voor een epicutane allergie test voor tandheelkundige materialen. Van de 68 patiënten bleken er 54 (78%) een contactallergie te hebben. De meest voorkomende contactallergenen waren goud (48%) en kwik (44%).

Zonlicht

Vinay et al. beschreven 344 Indiase patiënten met lichen planus pigmentosus. De meest voorkomende verergerende factor die werd genoemd was zonlicht. Bij 19,8% zorgde blootstelling aan zonlicht voor een verergering van het ziektebeeld.

Lichenoïde geneesmiddelen reactie

Bepaalde geneesmiddelen kunnen een beeld van de huid of mucosa veroorzaken dat sterkt lijkt op lichen planus. [Halevy 1993]. In de systematische review van Fortuna et al. zijn studies verzameld die orale lichenoïde geneesmiddelen reacties beschreven. De middelen het meest frequent geassocieerd waren met OLL zijn methyldopa, interferon-alfa, imatinib en infliximab. [Fortuna 2017] Cutane lichenoïde reacties zijn geassocieerd met onder andere ACE-remmers (Phillips 1994, Rotstein 1989), thiaziden (Johnston 2002), bèta-blokkers (Fessa 2012) en checkpoint inhibitors (Hashimoto 2021, Le 2021).

Graft-versus-host disease (GVHD)

Patiënten die een allogene hematopoëtische stamcel transplantatie (HSCT) ondergaan lopen risico op het ontwikkelen van GVHD. Deze ziekte kan verschillende orgaansystemen aantasten waaronder de huid. Laesies aan met name de mondslijmvliezen kunnen zowel klinisch als histopathologisch sterk lijken op LP. [Hasséus 2001] GVHD kan zich ook vaginaal manifesteren. Meestal ontstaat het dan binnen het eerste jaar na een allogene HSCT. [Smith-Knutsson 2018]

Genetisch

Zhou et al. onderzochten in hun meta-analyse de mogelijke associatie tussen TNF α -308 G/A polymorfisme en OLP. Er werden 7 studies geïnccludeerd met 1317 deelnemers in totaal. Zij beschreven een hogere incidentie van de G/A variant van het allel bij patiënten met OLP, met een OR van 2,33 (95% BI=1,07 tot 5,11) voor de G/A variant. Jin et al. konden in hun meta-analyse deze associatie alleen aantonen na subgroep analyses waarbij zij concludeerden dat er mogelijk een associatie is tussen TNF-alfa-308G/A variant en OLP bij HCV negatieve patiënten. Daarnaast zijn er bij diverse bevolkingsgroepen specifieke genetische kenmerken in het HLA-gebied die geassocieerd zijn met LP. [Tziotzios 2018, Katzenelson 1990]

Overig

Schildklierandoeningen

De mogelijke associatie tussen OLP en schildklierandoeningen werd beschreven door Li et al. in 2017. Zij includeerden acht studies in hun review. Hiervan droegen vier studies met in totaal 3835 deelnemers bij aan de meta-analyse. Drie van de vier studies die geïnccludeerd waren in de meta-analyse onderzochten specifiek de associatie tussen hypothyreoïdie en OLP. [Robledo-Sierra 2017, Lavaee 2016, Siponen 2010]. De vierde studie beschreef de associatie tussen OLP en schildklierandoeningen, waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en schildkliermaligniteiten. [Garcia-Pola 2016] Naast de studies uit de review van Li et al. beschrijven Arduino et al. in hun studie ook de associatie tussen OLP en schildklierandoeningen. Uit een nieuwe meta-analyse van deze 5 studies blijkt dat de incidentie schildklierandoeningen significant hoger was bij patiënten met OLP vergeleken met een gezonde populatie, met een OR van 2,65 (95% BI: 1,91-3,68). De resultaten van de studies waren echter zeer heterogeen ($I^2 = 36\%$).

Dyslipidemie

Lai et al. voerden in 2016 een meta-analyse uit om de mogelijke associatie tussen LP en dyslipidemie te onderzoeken. Er werden zeven studies geïnccludeerd met in totaal 5242 deelnemers. Patiënten met LP hadden een significant groter risico op dyslipidemie met een gepoolde OR van 1,74. (95% BI: 1,19-2,54). LP was geassocieerd met een verhoogde cholesterol, LDL en triglyceride spiegel en een verlaagde HDL-spiegel. De resultaten waren echter zeer heterogeen ($I^2 > 75\%$).

Diabetes

Otero Rey et al. beschrijven in hun systematische review uit 2019 de associatie tussen diabetes mellitus (DM) en OLP. Zij includeerden in totaal 22 studies. Bij 11 van deze studies werd bij het includeren van patiënten geen onderscheid gemaakt tussen DM type 1 en 2. Van de studies waarbij dit wel werd gedaan werden bij twee studies uitsluitend patiënten met DM type 1 geïnccludeerd (Van Dis and Parks 1995, Guggenheimer 2000) en bij zeven studies alleen patiënten met DM type 2 (Al-Maweri 2013, Bastos 2011, Cristina de Lima 2008, Denli 2004, Mohsin 2014, Romero 2002, Sousa 2011). De resultaten van de studies waren tegenstrijdig en heterogeen. Twaalf studies onderzochten de prevalentie van DM bij patiënten met OLP. De prevalentie varieerde van 1,6% tot 37,7%. Er werd een RR berekend van 2,43 (95% BI: 0,95 tot 6,20, $I^2 = 71,34\%$). Tien studies bepaalden de prevalentie van OLP bij patiënten met DM. Hier varieerde de prevalentie van 0,5% tot 6,1%. Hier werd een RR berekend van 1,4 (95% BI: 0,88 tot 2,41, $I^2 = 4,99\%$).

Overige overwegingen

De etiologie van lichen planus is grotendeels onbekend. Er zijn 4 relaties waaraan gedacht kan worden: immuundysregulatie, associatie met virale infecties, genetische associatie en omgevingsfactoren. Er zijn verder associaties beschreven met onder andere stress, schildklierandoeningen en diabetes. Tandheelkundige restauratiematerialen, zoals amalgaam of goud, kunnen OLL geven. Deze laesies zijn lastig te onderscheiden van OLP.

Conclusies

- Lichen planus is hoogstwaarschijnlijk een T-lymfocyt gemedieerde ziekte waarbij met name CD8+ T-lymfocyten apoptose van de keratinocyten induceren.
- Immuundysregulatie, infecties, omgevingsfactoren en genetische factoren spelen een rol in de etiologie van LP, maar de mate waarin laat geen betrouwbare conclusies toe.
- Er bestaat mogelijk een associatie tussen HCV en orale lichen planus waarbij de geografische locatie de gevonden associatie tussen LP en HCV bepaalt.
- Herpes infecties (Epstein-Barr Virus, Herpes virus 7 en Cytomegalie Virus) worden bij orale lichen planus in een 3-tal studies significant vaker gezien. De factor roken wordt in geen enkele studie meegenomen.
- Er is een genetische associatie bij een klein deel van de patiënten. Dit is vooral in de HLA-regio gelegen
- Orale lichen planus kan gepaard gaan en/of veroorzaakt worden door een contactallergie.
- Diverse geneesmiddelen kunnen een lichenoïde reactie geven op de huid en of het slijmvlies.

Aanbevelingen

Verricht bij patiënten met orale lichen planus afkomstig uit Zuid-Europa, Japan of de Verenigde Staten, laagdrempelig screening op HCV-infectie.

Referenties

- Ahlgren C, Bruze M, Möller H, Gruvberger B, Axéll T, Liedholm R, Nilner K. Contact Allergy to Gold in Patients with Oral Lichen Lesions. *Acta Derm Venereol.* 2012 Mar;92(2):138-43.
- Al-Maweri, S. A. A., Ismail, N. M., Ismail, A. R. I., & Al-Ghashm, A. (2013). Prevalence of oral mucosal lesions in patients with type 2 diabetes attending hospital universiti sains malaysia. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 20(4), 39–46.
- Arduino PG, Karimi D, Tirone F, Sciannameo V, Ricceri F, Cabras M, Gambino A, Conrotto D, Salzano S, Carbone M, Broccoletti R. Evidence of earlier thyroid dysfunction in newly diagnosed oral lichen planus patients: a hint for endocrinologists. *Endocr Connect.* 2017 Nov;6(8):726-730.
- Bastos, A. S., Leite, A. R. P., Spin-Neto, R., Nassar, P. O., Massucato, E. M. S., & Orrico, S. R. P. (2011). Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: Prevalence and risk factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 92(1), 100–105.
- Chen X, Liu Z, Yue Q. The expression of TNF-alpha and ICAM-1 in lesions of lichen planus and its implication. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2007;27(6):739.
- Cristina de Lima, D., Nakata, G. C., Balducci, I., & Almeida, J. D. (2008). Oral manifestations of diabetes mellitus in complete denture wearers. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 99(1), 60–65.

- Denli, Y. G., Durdu, M., & Karakaş, M. (2004). Diabetes and hepatitis frequency in 140 lichen planus cases in Çukurova Region. *The Journal of Dermatology*, 31(4), 293–298.
- Ding M, Wang X, Wang C, Liu X, Zen K, Wang W, Zhang CY, Zhang C. Distinct expression profile of HCMV encoded miRNAs in plasma from oral lichen planus patients. *J Transl Med*. 2017 Jun 7;15(1):133
- Durosaro O, el-Azhary RA. A 10-Year Retrospective Study on Palladium Sensitivity. *Dermatitis*. Jul-Aug 2009;20(4):208-13.
- Fessa S, Lim P, Kossard S, Richards S, Fernandez Peñas P. Lichen planus-like drug eruptions due to β -blockers: a case report and literature review. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Dec 1;13(6):417-21.
- Fortuna G, Aria M, Schiavo JH. Drug-induced oral lichenoid reactions: a real clinical entity? A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;73(12):1523-1537.
- Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendas S, Seoane-Romero JM, Berasaluce MJ, Garcia- Martin JM. Thyroid disease and oral lichen planus as comorbidity: a prospective case-control study. *Dermatology* (2016) 232:214–9.
- Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, Weyant R, Orchard T. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000 May;89(5).
- Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Aug;29(2 Pt 1):249-55.
- Hashimoto H, Ito T, Yamada Y, Oda Y, Furue M. Eosinophilic infiltration discriminates lichen-planus-like eruption caused by an immune checkpoint inhibitor from ordinary lichen planus. *J Dermatol*. 2021 Feb;48(2):e102-e103.
- Hasséus B, M Jontell M, Brune M, Johansson P, Dahlgren UI. Langerhans Cells and T Cells in Oral Graft versus Host Disease and Oral Lichen Planus. *Scand J Immunol*. 2001 Nov;54(5):516-24.
- Jin X, Wang J, Zhu L, Wang L, Dan H, Zeng X, Chen Q. Association between -308 G/A polymorphism in TNF- α gene and lichen planus: A meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2012 Dec;68(3):127-34.
- Johnston GA. Thiazide-induced lichenoid photosensitivity. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27:670-672
- Karatasli B, Karatasli G, Mete O, Erdem MA, Cankaya AB. Healing of Oral Lichenoid Lesions following Replacement of Dental Amalgam Restorations with Feldspathic Ceramic Inlay-Onlay Restorations: Clinical Results of a Follow-Up Period Varied from Three Months up to Five Years. *Biomed Res Int*. 2018 Dec 3;2018:7918781.
- Katzenelson V, Lotem M, Sandbank M. Familial lichen planus. *Dermatologica*. 1990;180(3):166-8.
- Kazanowska-Dygdala M, Duś I, Radwan-Oczko M. The presence of *Helicobacter pylori* in oral cavities of patients with leukoplakia and oral lichen planus. *J Appl Oral Sci*. 2016 Jan-Feb;24(1):18-23.
- Konidena A, Pavani BV. Hepatitis C virus infection in patients with oral lichen planus. *Niger J Clin Pract*. Apr-Jun 2011;14(2):228-31.
- Lai YC, Yew YW, Schwartz RA. Lichen planus and dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Dermatol*. 2016 May;55(5):e295-304.
- Lavaee F, Majd M. Evaluation of the association between oral lichen planus and hypothyroidism: a retrospective comparative study. *J Dent (Shiraz)* (2016) 17:38–42. 26.
- Le TK, Kaul S, Cappelli LC, Naidoo J, Semenov YR, Kwatra SG. Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy: incidence and types of reactive dermatoses. *J Dermatolog Treat*. 2021 Mar 23:1-5.
- Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol*. 2009 Jul;48(7):682-94
- Li D, Li J, Li C, Chen Q, Hua H. The Association of Thyroid Disease and Oral Lichen Planus: A Literature Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Nov 9;8:310.
- Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*. 2010 Oct;16(7):601-12.
- Lopez-Jornet P, Zavattaro E, Mozaffari HR, Ramezani M, Sadeghi M. Evaluation of the Salivary Level of Cortisol in Patients with Oral Lichen Planus: A Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 27;55(5).
- Ma J, Zhang J, Zhang Y, Lv T, Liu J. The Magnitude of the Association between Human Papillomavirus and Oral Lichen Planus: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Aug 29;11(8):e0161339.
- Majid RM, Zahedi E. Association between *Helicobacter pylori* infection and lichen planus in patients referred to dermatology clinic of Ardabil Hospital. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2012;22 (4):312-314
- Manomaivat T, Pongsirivet S, Kuansuwan C, Thosaporn W, Tachasuttirut K, Iamaroon A. Association between hepatitis C infection in Thai patients with oral lichen planus: A case-control study. *J Investig Clin Dent*. 2018 May;9(2):e12316.
- Mårell L, Tillberg A, Widman L, Bergdahl J, Berglund A. Regression of oral lichenoid lesions after replacement of dental restorations. *J Oral Rehabil*. 2014 May;41(5):381-91.
- Mohsin, S. F., Ahmed, S. A., Fawwad, A., & Basit, A. (2014). Prevalence of oral mucosal alterations in type 2 diabetes mellitus patients attending a diabetic center. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 30(4), 716–719

- Nahidi Y, Tayyebi Meibodi N, Ghazvini K, Esmaily H, Esmaeelzadeh M: Association of classic lichen planus with human herpesvirus-7 infection. *Int J Dermatol*. 2017 Jan;56(1):49-53.
- Nosrathzahi T, Raiesi M, Shahryari B. Lack of Association between Oral Lichen Planus and Hepatitis B and C Virus Infection - a Report from Southeast Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Jun 25;19(6):1633-1637.
- Otero Rey EM, Yáñez-Busto A, Rosa Henriques IF, López-López J, Blanco-Carrión A. Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019 Jul;25(5):1253-1264.
- Petti S, Rabiei M, De Luca M, Scully C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology* . 2011 Jul;99(2):168-78.
- Phillips WGM, Vaughan-Jones S, Jenkins R, Breathnach SM. Captopril-induced lichenoid eruption. *Clin Exp Dermatol*. 1994 Jul;19(4):317-20
- Pourshahidi S, Fakhri F, Ebrahimi H, Fakhraei B, Alipour A, Ghapanchi J, Farjadian S. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and oral lichen planus. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(5):1745-7. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.5.1745.
- Remmerbach TW, Liese J, Krause S, Schiefke I, Schiefke F, Maier M, Liebert UG. No association of oral lichen planus and hepatitis C virus infection in central Germany. *Clin Oral Investig*. 2016 Jan;20(1):193-7.
- Robledo-Sierra J, Mattsson U, Jontell M. Use of systemic medication in patients with oral lichen planus – a possible association with hypothyroidism. *Oral Dis* (2013) 19:313–9.
- Romero, M. A., Seoane, J., Varela-Centelles, P., Diz-Dios, P., & Garcia-Pola, M. J. (2002). Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Medicina Oral*, 7(2), 121–129.
- Rotstein E, Rotstein H. Drug eruptions with lichenoid histology produced by captopril. *Australas J Dermatol*. 1989; 30:9-14.
- Schlosser BJ: Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther*. 2010 May-Jun;23(3):251-67.
- Shariati M, Mokhtari M, Masoudifar A: Association between oral lichen planus and Epstein–Barr virus in Iranian patients. *J Res Med Sci*. 2018 Mar 27;23:24.
- Siponen M, Huuskonen L, Laara E, Salo T. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2010) 110:319–24.
- Smith-Knutsson E, Björk Y, Broman AK, Helström L, Nicklasson M, Brune M, Sundfeldt K. A prospective study of female genital chronic graft-versus-host disease symptoms, signs, diagnosis and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Sep;97(9):1122-1129.
- Song J, Zhang Z, Ji X, Su S, Liu X, Xu S, Han Y, Mu D, Liu H. Lack of evidence of hepatitis in patients with oral lichen planus in China: A case control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* . 2016 Mar 1;21(2):e161-8.
- Sousa, M. G. M., Costa, A. L. L., & Roncalli, A. G. (2011). Clinical study of the oral manifestations and related factors in type 2 diabetics patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 77(2), 145–152.
- Stojanovich L: Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A271-6.
- Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: Causes, diagnosis and management. *Aust Dent J*. 2002 Dec;47(4):290-7.
- Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus. *Clin Dermatol* 2000;18(5): 533–539.
- Thornhill MH, Sankar V, Xu XJ, Barrett AW, High AS, Odell EW, Speight PM, Farthing PM. The role of histopathological characteristics indistinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2006 Apr;35(4):233-40.
- Tiwari SM, Gebauer K, Frydrych AM, Burrows S. Dental patch testing in patients with undifferentiated oral lichen planus. *Australas J Dermatol*. 2018 Aug;59(3):188-193.
- Tziotzios C, Lee JYW, Brier T, Saito R, Hsu CK, Bhargava K, Stefanato CM, Fenton DA, McGrath JA. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Nov;79(5):789-804. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.010.
- Van Dis, M. L., & Parks, E. T. (1995). Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 79(6), 696–700.
- Vinay K, Kumar S, Bishnoi A, Aggarwal D, Radotra BD, Parsad D, Kumaran MS. A clinico-demographic study of 344 patients with lichen planus pigmentosus seen in a tertiary care center in India over an 8-year period. *Int J Dermatol*. 2020 Feb;59(2):245-252.
- Zhou Y, Vieira AR. Association between TNF α - 308 G/A polymorphism and oral lichen planus (OLP): a meta-analysis. *J Appl Oral Sci*. 2018 Apr 5;26:e20170184.

Risico op maligne ontaarding (2021)

Uitgangsvraag

Wat is de kans op maligne ontaarding van lichen planus?

Methoden (zoeken en selecteren)

Er werd een algemene, systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage [bijlage 2]. Verder werden de studies uit de richtlijn 2012 nagelopen. Voor dit hoofdstuk werden studies geïnccludeerd die de kans op maligne ontaarding bij LP beschrijven. Er zijn alleen studies in het Engels en Nederlands meegenomen. Er werden 59 studies uit de zoekstrategie 2019 geselecteerd op basis van titel/abstract. Hiervan werden na full text screening 10 studies geïnccludeerd. Aanvullend zijn er door werkgroepleden nog 8 studies aan het hoofdstuk toegevoegd. De geïnccludeerde studies zijn observationeel en veelal beschrijvend van aard. Er worden daarom geen conclusies getrokken op basis van de geïnccludeerde studies. De bevindingen uit de studies worden hieronder kort toegelicht.

Samenvatting van de literatuur

Veruit meeste studies beschrijven de kans op maligne ontaarding van orale lichen planus. Daarnaast zijn er studies gevonden die maligne ontaarding bij oesofageale en genitale lichen planus beschrijven. Over maligne ontaarding van lichen planus van de huid zijn uitsluitend case reports gevonden.

Algemeen

Halonen et al. beschreven de incidentie van kanker bij patiënten met lichen planus. De uitkomsten werden uitgedrukt als de *standardized incidence ratio (SIR)*. Dit is verhouding tussen de incidentie in de studiepopulatie ten opzichte van het nationale incidentiecijfer. De onderzoekers includeerden alle vrouwelijke patiënten die de diagnose lichen planus hadden gekregen gedurende een periode van 43 jaar in Finland. Er werden 13.100 vrouwen geïnccludeerd. Hiervan ontwikkelde 1,15 keer meer vrouwen een maligniteit dan voorspeld was op basis van de nationale incidentiecijfers (SIR: 1,15; 95% BI: 1,09 tot 1,20). Namelijk 1520 in plaats van 1326. Het risico werd berekend voor alle vormen van kanker. De maligniteiten die significant vaker voorkwamen bij de lichen planus patiënten waren van de lip (SIR: 5,17; 95%BI: 3,06 tot 8,16), tong (SIR:12,4; 95% BI: 9,45 tot 16,0), mondholte (SIR: 7,97; 95%BI: 6,79 tot 9,24), oesofagus (SIR:1,95; 95%BI: 1,17 tot 3,04), larynx (SIR: 3,27; 95%BI: 1,13 tot 8,10) en de vulva (SIR: 1,99; 95%BI: 1,18 tot 3,13).

Cutane lichen planus

Over maligne ontaarding van cutane LP zijn enkele case reports verschenen. [Giesecke 2003, Ghosh 2014, Haenen 2018, Ravikumar 2020, Wollina 2019]

De casus die werden beschreven zijn een pretibiaal keratoacanthoom bij een 34-jarige patiënt met hypertrofische lichen planus (Giesecke 2003), een plaveiselcelcarcinoom in de knieholte bij een 36-jarige patiënt met hypertrofische lichen planus (Ghosh 2014) en een pretibiaal plaveiselcelcarcinoom bij een 24-jarige patiënte (Ravikumar 2020) en bij twee 87-jarige patiëntes (Haenen 2018, Wollina 2019), allen met hypertrofische lichen planus.

Genitale lichen planus

Er zijn twee studies gevonden die het risico op maligne ontaarding bij patiënten met genitale LP beschreven. Fahy et al. beschreven in een retrospectieve studie 100 vrouwelijk patiënten die de diagnose genitale lichen planus kregen. De mediane duur van follow-up was 24 maanden. Van de 100 patiënten bleek er bij drie patiënten (3%) sprake te zijn van vulvaire neoplasie, één patiënt had een plaveiselcelcarcinoom in situ en twee patiënten een invasief plaveiselcelcarcinoom. In de studie van Santegoets et al. werden 95 vrouwelijke patiënten geïnccludeerd met genitale lichen planus in een tertiair vulvacentrum. Bij 91 patiënten was de diagnose bevestigd middels biopt. Gedurende follow-up werd bij 2 patiënten (2,2%) een invasief plaveiselcelcarcinoom aangetoond. Omdat de duur van de follow-up niet bekend was, is het niet mogelijk om de resultaten van deze studie te vergelijken met die van andere studies.

Day et al. verzamelden histopathologisch materiaal van patiënten die chirurgisch behandeld waren voor een niet-HPV geassocieerd vulvacarcinoom en onderzochten hoeveel patiënten lichen sclerosus of lichen planus hadden. Van de 43 samples hadden 18 patiënten (42%) preoperatief de diagnose lichen sclerosus, de diagnose lichen planus was bij niemand gesteld. Bij herbeoordeling van de samples werd bij 41 patiënten (95%) lichen sclerosus vastgesteld, er werden geen extra patiënten met lichen planus gevonden.

Orale lichen planus

Al enkele decennia is er een wetenschappelijke discussie gaande over het potentieel premaligne karakter van lichen planus van het mondslijmvlies (OLP). Enkele tientallen klinisch-pathologische follow up studies, het merendeel van retrospectieve aard, beschrijven een maligne transformatiepercentage van 1,16% . Het hanteren van wisselende inclusiecriteria en follow-up duur in deze studies maakt vergelijking slechts tot op zekere hoogte mogelijk. Men dient zich te realiseren dat het hier veelal om geselecteerde patiëntenpopulaties gaat, afkomstig uit centra waarnaar vanuit de eerste en soms ook tweede lijn gezondheidszorg verwezen wordt. Er bestaan geen methoden die maligne ontaarding kunnen voorspellen dan wel voorkomen. Daarnaast zijn er geen studies verricht waarbij de effectiviteit van frequente controles is onderzocht.

Gonzales-Moles et al. beschrijven in een systematische review het risico op maligne ontaarding bij patiënten met orale lichen planus en bij patiënten met lichenoïde reacties. Er werden 82 studies met in totaal 26.742 patiënten geïncludeerd. Het percentage patiënten met maligne ontaarding tijdens deze studies was 1,16% (95% BI: 0,85 tot 1,51).

Er werd een subgroep analyse uitgevoerd waarin OLP en OLL apart werden beschreven.

Er werden 78 studies met in totaal 25.848 patiënten met OLP geïncludeerd. Het percentage patiënten met maligne ontaarding was 1,14% (95% BI: 0,84 tot 1,49). Voor OLL was dit 1,88% (95% BI: 0,15 tot 4,95) van 635 patiënten uit vier studies.

Studies waar de diagnose werd gesteld met behulp van zowel klinisch als histopathologisch beeld lieten een hoger percentage maligniteiten zien. Opvallend was dat veel studies dysplasie als exclusiecriteria gebruikten, studies die dit niet deden lieten ook een hoger getal zien namelijk 6,22% (95% BI: 1,92 tot 12,14). Risicofactoren voor maligne ontaarding waren lokalisatie op de tong (RR=1,82, 95% BI= 1,21-2,74, p=0,004), de aanwezigheid van atrofische/erosieve veranderingen (RR=4,09, 95% BI=2,40-6,98, p<0,001), tabaksgebruik (RR=1,98, 95% BI=1,28-3,05, p=0,002), alcoholgebruik (RR 2,28, 95% BI=1,14-4,56, p=0,02), en hepatitis C virusinfectie (RR=4,46, 95% BI=0,98-20,22, p=0,053).

Er zijn vijf studies gevonden die niet geïncludeerd zijn in de meta-analyse van Gonzales-Moles et al. [Gandolfo 2004, Muzio 1998, Van der Meij 2003, Shearston 2019 en Shen 2011]. Het percentage patiënten dat tijdens de follow-up een oraal plaveiselcelcarcinoom ontwikkelde varieerde bij deze studies van 0,49% tot 5,32%. Omdat deze studies in totaal 1.562 patiënten beschrijven en zij de kans op maligne ontaarding die is berekend in de studie van Gonzales-Morales (25.848 patiënten) weinig zullen beïnvloeden, zullen deze studies niet uitgebreid worden besproken.

Best et al. beschreven de *recurrence rate* bij patiënten met een OLP geassocieerd plaveiselcelcarcinoom. Voorspeld werd dat het carcinoom na 10 jaar per patiënt gemiddeld 1,93 keer recidiveert (95% CI: 1.56 tot 2,39).

Oesofageale lichen planus

In diverse case studies wordt plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus als uitermate zeldzaam beschreven. In een retrospectief onderzoek verzamelden Ravi et al. met behulp van ICD codes patiënten met een verdenking op lichen planus. Vervolgens werden alle endoscopie en histopathologie verslagen nagekeken om de diagnose LP te bevestigen en de prevalentie van een oesofageaal carcinoom te beschrijven. Van de 132 patiënten met oesofageale lichen planus, bevestigd middels biopsie, ontwikkelden 8 patiënten (6,1%) een oesofageaal carcinoom, waarvan zeven een plaveiselcelcarcinoom en één patiënt een verrucoseus carcinoom. Of dit vooral patiënten betreft met tevoren hyperkeratose van de slokdarm, aanwezig bij 20% van de patiënten met oesofageale LP, is niet bekend. [Schauer 2019] In de studie van Ravi et al. moet echter sterk rekening worden gehouden met een belangrijke referral bias. De enige, op gegevens van een grote Finse populatie gebaseerde, studie van Halonen et al. geeft bij vrouwen een SIR van circa 2 hetgeen past bij slechts een gering toegenomen risico wat komt bovenop belangrijke risicofactoren als nicotine en alcohol. Bij mannen ontbreken dergelijke populatie gegevens. Bij patiënten met lichen planus verdient het daarom aanbeveling bij passageklachten, pijnklachten bij slikken of

alarmsymptomen als afvallen, bloed opgeven of anemie, laagdrempelig endoscopisch onderzoek (HR endoscopie met optioneel een vorm van *chromoendoscopy*) van de slokdarm te verrichten. Op dit moment ontbreekt een wetenschappelijke onderbouwing om preventieve endoscopische screening van patiënten zonder symptomen te adviseren.

Aanbevelingen

Risico op maligne ontarding

Cutane lichen planus

Maligne ontarding van cutane lichen planus is zeldzaam en het betreft de hypertrofische variant. Alle patiënten met hypertrofische cutane lichen planus dienen heldere instructies te krijgen over wat te doen als ze verandering bemerken.

Genitale lichen planus

Maligne ontarding van genitale lichen planus is zeldzaam. Alle patiënten met genitale lichen planus dienen te worden geïnstrueerd in zelfonderzoek met heldere instructies wat te doen als ze verandering bemerken

Orale lichen planus

Patiënten met orale lichen planus dienen te worden geïnformeerd over het (licht) verhoogde risico op het krijgen van een mondholtcarcinoom

Oesofageale lichen planus

Patiënten met oesofageale lichen planus dienen te worden geïnformeerd over het (licht) verhoogde risico op het krijgen van een oesofaguscarcinoom.

Periodieke controles

Cutane lichen planus

Patiënten met cutane lichen planus bij wie de lichen planus genezen is hoeven niet te worden gecontroleerd.

Genitale lichen planus

Voor patiënten met genitale lichen planus is ten minste jaarlijkse controle geïndiceerd. Afhankelijk van het klachtenpatroon en klinisch beeld kan het interval tussen controles aangepast worden.

Orale lichen planus

Voor patiënten met orale lichen planus is jaarlijkse controle geïndiceerd. Afhankelijk van het klachtenpatroon en klinisch beeld kan het interval tussen controles aangepast worden.

Controle kan bij patiënten met orale lichen planus verantwoord geschieden in de tandheelkundige praktijk.

Oesofageale lichen planus

Bij patiënten met oesofageale lichen planus en passage klachten is periodieke controle geïndiceerd.

Bij patiënten met lichen planus en oesofageale klachten van dysfagie, odynofagie en/of alarmsymptomen, dient laagdrempelig een oesofago-gastro-duodenoscopie te worden verricht

Lichen planopilaris

Voor patiënten met lichen planopilaris is periodieke controle na behandeling alleen geïndiceerd indien er sprake is van actieve ziekte.

Nagel lichen planus

Voor patiënten met nagel lichen planus is periodieke controle na behandeling alleen geïndiceerd indien er sprake is van actieve ziekte.

Referenties

- Best DL, Hertzog C, Powell C, Braun T, Ward BB, Moe J. Oral Lichen Planus-Associated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Is Associated With Improved Survival and Increased Risk of Recurrence. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Jul;78(7):1193-1202.
- Day T, Otton G, Jaaback K, Weigner J, Scurry J. Is Vulvovaginal Lichen Planus Associated With Squamous Cell Carcinoma? *J Low Genit Tract Dis.* 2018 Apr;22(2):159-165.
- Fahy CMR, Torgerson RR, Davis MDP. Lichen planus affecting the female genitalia: A retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Dec;77(6):1053-1059.
- Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M, Vestita C, Rosso S, Merletti F. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol.* 2004 Jan;40(1):77-83.
- Ghosh S, Kotne S, Ananda Rao PB, Turlapati SPV, Kumar Soren D. Squamous cell carcinoma developing in a cutaneous lichen planus lesion: a rare case. *Case Rep Dermatol Med.* 2014;2014:205638.
- Giesecke LM, Reid CM, James CL, Huilgol SC. Giant keratoacanthoma arising in hypertrophic lichen planus. *Australas J Dermatol.* 2003 Nov;44(4):267-9.
- González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019 Sep;96:121-130.
- Haenen CCP, Buurma AAJ, Genders RE, Quint KD. Squamous cell carcinoma arising in hypertrophic lichen planus. *BMJ Case Rep.* 2018 Jul 11;2018:bcr2017224044.
- Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Cancer risk of Lichen planus: A cohort study of 13,100 women in Finland. *Int J Cancer.* 2018 Jan 1;142(1):18-22.
- Muzio L., Mignogna M.D., Favia G., Procaccini M., Testa N.F., Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol.* 34 (1998) 239-246.
- Regauer S, Reich O, Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4):698-707. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.057. Epub 2014 Jul 4. PMID: 24999271.
- Ravi K, Codipilly DC, Sunjaya D, Fang H, Arora AS, Katzka DA. Esophageal Lichen Planus Is Associated With a Significant Increase in Risk of Squamous Cell Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug;17(9):1902-1903.e1.
- Ravikumar B, Kumudhini S, Krishnan S. Malignant Transformation of Hypertrophic Lichen Planus in a Young Pregnant Woman: A Case Report. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020 Dec;19(4):388-390.
- Santegoets LA, Helmerhorst TJ, van der Meijden WI. A Retrospective Study of 95 Women With a Clinical Diagnosis of Genital Lichen Planus. *J Low Genit Tract Dis.* 2010 Oct;14(4):323-8.
- Schauer F, Monasterio C, Technau-Hafsi K, Kern JS, Lazaro A, Deibert P, Hasselblatt P, Schwacha H, Heeg S, Brass V, Küllmer A, Schmidt AR, Schmitt-Graeff A, Kreisel W. Esophageal lichen planus: towards diagnosis of an underdiagnosed disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Oct;54(10):1189-1198.
- Shearston K, Fateh B, Tai S, Hove D, Farah CS. Oral lichenoid dysplasia and not oral lichen planus undergoes malignant transformation at high rates. *J Oral Pathol Med.* 2019 Aug;48(7):538-545.
- Shen ZY, Liu W, Feng JQ, Zhou HW, Zhou ZT. Squamous cell carcinoma development in previously diagnosed oral lichen planus: de novo or transformation? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Nov;112(5):592-6.
- van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Aug;96(2):164-71.
- Wollina U, Krönert C, Schönlebe J, Vojvodic A, Lotti T. Giant Squamous Cell Carcinoma on Chronic Lichen Planus on the Ankle - A Case Report and Short Literature Review. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Aug 19;7(18):3061-3063.

Klinisch beeld (2012)

Algemeen

Lichen planus komt voor ter plaatse van de huid, scalp, nagels en mucosa. De mucosale vorm is beschreven ter plaatse van de mond, slokdarm, neus, genitalia, gehoorgang, traanbuis en conjunctiva.

Cutane lichen planus (2012)

Op de huid bestaat LP uit meestal jeukende, vlakke, polygonale papels, miliair tot lenticulair van grootte, met een kleur die varieert van rood tot licht violet-paars. Een netwerk van fijn vertakte wittige streepjes is zichtbaar aan het oppervlak (striae van Wickham); de striae worden veroorzaakt door een grillige verdikking van het stratum granulosum. De papels kunnen geïsoleerd voorkomen, maar zijn meestal symmetrisch gegroepeerd, soms annulair of lineair (vooral als uiting van het isomorfe prikkelfenomeen van Köbner). Ze kunnen confluëren tot plaques. Zij kunnen overal op de huid voorkomen. De voorkeurslokalisaties zijn de buigzijde van de polsen en onderarmen, de nek, rond het sacrum, de genitaliën en de enkels. Op de onderbenen, met name pretibiaal, kunnen de grote hypertrofische of verruceus aandoende plaques voorkomen.

Het typische klinisch beeld van cutane LP kan worden beschreven met de “zes P’s”: *purple, pruritic, polygonal, planar, papules and plaques*.

Actinische lichen planus komt vooral voor op aan zon blootgestelde huidgebieden; lichen planus pigmentosus of ashy dermatosis komt vooral voor bij mensen met een donker huidtype (Fitzpatrick huidtype IV-V). Hierbij ontstaan gehyperpigmenteerde maculae en soms ook folliculair gebonden papels, op aan zon blootgestelde gebieden, vooral in het gezicht. Deze jeuken niet of nauwelijks. Zelden is cutane LP atrofisch, erosief of bulleus; maar als dit zo is, dan heeft het vaak een chronisch en moeilijk te behandelen verloop.

In ongeveer 20% van de gevallen geeft cutane LP nauwelijks of geen klachten. In de andere 80% is jeuk de meest voorkomende klacht. De jeuk kan zeer hevig zijn.

Genitale lichen planus (2012)

In het genitale gebied komen drie vormen van lichen planus voor:

1. De erosieve mucosale genitale variant. Glanzend erytheem met soms aan de rand een witte lijn of netwerk van Wickhamse striae en oppervlakkige erosies ter plaatse van de introïtus vaginae of de penis, die vaak pijn veroorzaken. Laesies zijn vaak scherp begrensd.
2. De klassieke variant, vergelijkbaar met cutane LP, op de labia majora of de penisschacht.
3. De hypertrofische variant.

De erosieve genitale variant is zeldzaam. Bij een deel van de vrouwen is de vaginawand aangedaan. Uitgebreide vaginale laesies kunnen uiteindelijk leiden tot vorming van stricturen en/of adhesies. Deze variant kan ook bij mannen voorkomen. Patiënten met erosieve genitale LP klagen meestal over pijn, branderigheid, dysurie en dyspareunie, zelden over pruritus. Perianale LP is zeldzaam. Bij perianale LP is er meestal sprake van de hypertrofische variant of verlittekening met vernauwing van de anale opening (sphincter ani). Patiënten met genitale LP hebben vaak ook afwijkingen van het mondslijmvlies. Voor de diagnostiek en de behandeling is het belangrijk om de genitale en de orale klachten als symptomen van één ziektebeeld te onderkennen. [Pelisse 1982] Genitale LP is, in tegenstelling tot cutane LP, vrijwel altijd chronisch.

Orale lichen planus (2012)

OLP komt in de mondholte met name voor op het wanglijmvlies, de gingiva, het dorsum van de tong, de tongranden, het lippenrood van de onderlip en de mondbodem. OLP wordt zelden gezien op het palatum. OLP wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een bilateraal voorkomend, min of meer symmetrisch patroon van veranderingen van het mondslijmvlies. Deze slijmvliesveranderingen worden veelal gekenmerkt door fijne, witte, licht verheven lijntjes (‘striae van Wickham’), de zogenaamde reticulair vorm. Naast deze vorm worden ook nog een erosieve/ulceratieve en een plaquevorm onderscheiden. Tenslotte is het bulleuze subtype beschreven. Dit is echter zeer zeldzaam. De diverse vormen kunnen bij dezelfde patiënt tegelijkertijd voorkomen en variëren in de tijd. De klinische aspecten van OLP met simultane genitale en/of cutane manifestaties verschillen niet van OLP zonder afwijkingen elders.

Klachten, bestaande uit pijn en een branderig gevoel, worden vooral gezien bij de erosieve/ulceratieve vorm. Sommige patiënten hebben last van pijnlijk en gemakkelijk bloedend tandvlees. Het klachtenpatroon verloopt meestal met remissies en exacerbaties. Niet zelden wordt de clinicus geconfronteerd met afwijkingen van het mondslijmvlies die klinisch enige gelijkenis hebben met OLP, maar waarbij voornoemde klassieke kenmerken minder uitgesproken aanwezig zijn, of met afwijkingen die niet te onderscheiden zijn van OLP, maar die een duidelijke etiologie hebben. In dergelijke situaties spreken sommige onderzoekers van orale lichenoides laesies (OLL). Het is onduidelijk of een verschil gemaakt moet worden tussen de idiopathische vorm van OLP en vormen waarbij een uitlokkende factor bekend is (de genoemde OLL).

Er zijn vier etiologisch belangrijke factoren bekend:

1. OLL t.g.v. contact met tandheelkundig restauratiemateriaal (ook wel 'orale lichenoides contactlaesies' genoemd), meestal betreft het amalgaam geassocieerde OLL.
2. Geneesmiddelen gerelateerde OLL.
3. OLL in *graft versus host disease* (GVHD).
4. Restgroep OLL.

Bij de laatste betreft het bijvoorbeeld erythemateuze veranderingen van de gingiva zonder tekenen van 'klassieke' OLP elders op het mondslijmvlies.

Morfologisch en histopathologisch gezien zijn orale lichenoides contactlaesies niet te onderscheiden van OLP. Het enige onderscheidende kenmerk is de directe topografische relatie van de slijmvliesafwijking met het mogelijk veroorzakende restauratiemateriaal. Orale lichenoides contactlaesies worden dan ook vooral gezien op de tongranden en het wanglijmvlies; juist hier is sprake van direct contact tussen mucosa en het restauratiemateriaal.

In tegenstelling tot op de huid komen lichenoides geneesmiddelenreacties in de mondholte zelden voor. Er zijn geen duidelijke klinische kenmerken die orale lichenoides geneesmiddelenreacties betrouwbaar kunnen onderscheiden van OLP en andere OLL. Lichenoides geneesmiddelenreacties kunnen zich op ieder moment manifesteren; meestal komen ze binnen enkele weken op, maar het kan zelfs jaren na aanvang van de toediening van een medicijn gebeuren. De enige betrouwbare methode om een orale lichenoides geneesmiddelenreactie te diagnosticeren, is het vaststellen dat de slijmvliesaanandoening verbetert na het staken van het middel (dit kan maanden duren) en weer recidiveert nadat opnieuw met het middel is gestart. Omdat dit in de praktijk meestal niet haalbaar is, blijft de diagnostiek van orale lichenoides geneesmiddelenreacties problematisch.

GVHD is de belangrijkste complicatie bij patiënten die een allogene hematopoëtische stamcel- of beenmergtransplantatie hebben ondergaan. Acute GVHD doet zich voor tijdens de eerste 100 dagen na transplantatie; vanaf dag 100 wordt gesproken van chronische GVHD. Het klinisch en histopathologisch beeld van OLL-GVHD onderscheidt zich niet van OLP. Echter, de combinatie van op OLP gelijkende slijmvliesveranderingen bij een patiënt die een allogene stamcel- of beenmergtransplantatie heeft ondergaan, maakt het in het algemeen niet lastig om tot de diagnose OLL-GVHD te komen.

Oesofageale lichen planus (2012)

Het slijmvlies van de mond, de keel en de slokdarm is van dezelfde aard en embryologische origine, dus het is eigenlijk logisch dat bij patiënten met LP, naast OLP ook LP in de slokdarm kan voorkomen. Dit komt bij circa 50% van de patiënten voor. [Kern 2016, Schauer 2019, Quispel 2009] Het grootste deel van patiënten met OLP heeft echter geen of slechts geringe klachten van de slokdarm. De diagnose LP in de slokdarm dient overwogen te worden bij patiënten met LP en dysfagie (slokdarmpassageklachten), odynofagie (pijn bij het slikken) of ongewild gewichtsverlies. LP in de slokdarm wordt vaak pas lang na het optreden van de eerste symptomen vastgesteld. Het grootste deel van de beschreven patiënten met LP van de slokdarm betreft vrouwen van middelbare leeftijd met symptomen (dysfagie en/of odynofagie) waar bij endoscopie in ca 50% van de gevallen een stenose in de proximale slokdarm wordt gezien. [Fox 2011]

Lichen planopilaris (2021)

Klassieke kenmerken van lichen planopilaris (LPP) zijn perifolliculair erytheem, (peri)folliculaire, keratose en soms folliculaire plugs. Uiteindelijk valt de haar uit en verdwijnt het folliculaire ostium.

Vaak blijven enkele haren gespaard, wat het beeld geeft van *lonely hairs*. In de actieve stadia worden vaak jeuk, een brandend gevoel en lokale hyperhidrosis ervaren. [Starink 2020]

LPP kent 3 (klinische) varianten:

- Klassieke lichen planopilaris: pleksgewijze alopecia met name centraal en pariëtaal op de scalp, soms ook folliculaire papels verspreid over andere delen van het lichaam
- Frontale fibroserende alopecia (FFA): symmetrisch fronto-temporaal haarverlies, vaak met (gedeeltelijke) uitval van de wenkbrauwen
- Syndroom van Graham-Little: pleksgewijze alopecia over de scalp, axillair en inguinaal, vaak in combinatie met keratotische, folliculaire papels (keratosis pilaris).

LPP treedt met name op bij vrouwen van Kaukasische afkomst, met een leeftijd tussen 30 en 70 jaar. LPP is één van de vormen van verlittekenende of cicatriciële alopecia, waarbij per definitie sprake is van permanente destructie van de aangedane haarfollikels. Het follikelepitheel wordt uiteindelijk vervangen door bindweefsel. De verschillende varianten van primaire cicatriciële alopecia vertonen regelmatig overlap, zowel klinisch als histologisch. [Starink 2020]
Bij LPP kan er sprake zijn van haarverlies verspreid over het lichaam.

Nagel lichen planus (2021)

Nagel lichen planus (NLP) wordt voornamelijk gekenmerkt door dystrofische veranderingen aan een of meerdere en soms alle nagels. NLP treedt met name op in 5^e-6^e decade maar kan op iedere leeftijd optreden. Op de kinderleeftijd is het zeldzaam. Geïsoleerde NLP is zeldzaam. Vaak begint de aandoening aan één of enkele nagels om daarna geleidelijk uit te breiden. Vingernagels zijn vaker aangedaan dan teennagels. Patiënten klagen over pijnlijke vingers en/of tenen, dunne nagels die aan het vrije uiteinde splijten (onychorrhexis). Het ontstaan van een pterygium door fusie van volaire en dorsale matrix waardoor de nagel in tweeën splijt en er twee vleugels ontstaan, komt minder frequent voor maar is typisch voor NLP. De nagels vertonen longitudinale groeven en atrofie. Door de wisselende dikte ontstaan erythemateuze longitudinale strepen alwaar de nagels dunner zijn en het onderliggend nagelbed beter zichtbaar is. Dit is een uiting van wisselende activiteit in de matrix. Bij patiënten met huidtype III en hoger is er vaak sprake van longitudinale of diffuse melanonychia door melanocytaire activatie.

Overlapsyndromen (2012)

Lichen-planus overlapsyndromen bestaan er met lupus erythematoses disseminatus, het lupus-erythematoses-lichen-planusoverlapsyndroom (LE-LP), van bulleus pemfigoïd, LP pemphigoides en met lichen sclerosus. Bij LE-LP ziet men meestal huidafwijkingen met kenmerken van beide aandoeningen aan de handen en de voeten. De typische polygonale papels ontbreken vaak.

Lichen planus bij kinderen (2012)

Lichen planus bij kinderen is zeldzaam; het wordt dan ook vaak pas laat herkend. Het klinisch beeld van LP is bij kinderen gelijk aan dat van volwassenen. Een grote case serie uit India beschrijft 316 kinderen met lichen planus. De gemiddelde leeftijd was 10,28 jaar met een range van 2 tot 14 jaar. Cutane laesies werden bij 96,2% van de kinderen gezien. Andere subtypes/locaties die werden beschreven zijn het mondslijmvlies (18%), de nagels (13,9%), scalp (8,2%) en genitaliën (4,4%). [Pandhi 2013]

Referenties

- Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, e.a. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(suppl1):S25.e1-S25.e12
- Carrozzo M. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol* 2009; 58:519-537
- Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 100-8
- Fox LP, Lightdale J, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: What dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:175-83
- Goettmann S, Zaraa I, Moulouguet I. Nail lichen planus: epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Oct;26(10):1304-9.
- Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sc* 2007; 49:89-106
- Laeijendecker R, Joost T van, Tank B, Oranje AP, Neumann HAM. Oral Lichen Planus in Childhood. *Pediatric Dermatology* 2005; 22: 299–304
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:164-178
- Meij EH van der, Schepman KP, Plonait DR, Axéll T, van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the clinical assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002; 31:95-8
- Meij EH van der, Waal I van der. Lack of clinicopathological correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:507-12
- Pandhi D, Singal A, Bhattacharya SN. Lichen planus in childhood: a series of 316 patients. *Jan-Feb* 2014;31(1):59-67.
- Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44:89-107
- Pelisse M, Leibowitch M, Sedel D, Hewitt J. A new vulvovagino gingival syndrome. Plurimucous erosive lichen planus. *Ann Dermatol Venereol.* 1982;109(9):797-8
- Quispel AR, Boxel OS van, Schipper ME e.a. High prevalence of esophageal involvement in lichen planus: a study using magnification chromoendoscopy. *Endoscopy* 2009; 41: 187–93
- Rad M, Hashemipoor MA, Mojtahedi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S, Izadi N. Correlation between clinical and histopathologic diagnosis of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107:796-800
- Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Derm Ther* 2010; 23: 251-267
- Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46:15-21
- Starink MV (2020). Lichen planopilaris. *Kliniek en histologie. Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, 30(3), 42–44.
- Tosti A, Peluso AM, Fanti PA, Piraccini BM. Nail lichen planus: clinical and pathologic study of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:724-730.
- Waal I van der. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal* 2009; 14:E310-4.

Diagnostiek (2012)

Algemeen

Bij alle patiënten met een verdenking op lichen planus, dienen onderstaande punten uitgevraagd te worden:

- Pijn en/of jeuk van de huid, genitaliën of periaanaal
- Pijn in de mond
- Voedselpassageklachten, pijn bij het slikken of heesheid
- Haarverlies, zowel op het hoofd als op het lichaam
- Afwijkingen aan de nagels
- Auto-immuunziekten
- Geneesmiddelengebruik

Per subtype lichen planus dienen vervolgens specifieke vragen gesteld te worden. Deze zullen hieronder worden genoemd, samen met instructies voor lichamelijk onderzoek en adviezen met betrekking tot eventueel aanvullend onderzoek.

Cutane lichen planus (2021)

Speciële anamnese

- Tijdsrelatie met gebruik van geneesmiddelen
- Köbner fenomeen
- Donkere verkleuring

Lichamelijk onderzoek

Inspectie van de hele huid. Voorkeurslocalisaties:

- voor de klassieke jeukende livide polygonale platte papels: de buigzijde van de polsen en onderarmen, de nek, de onderrug en de enkels
- voor hypertrofische LP de onderbenen: met name pretibiaal
- voor lichen planus pigmentosus aan zon blootgestelde gebieden: met name het gelaat en de onderarmen waar niet-jeukende livide maculae en soms papels verschijnen

Genitale lichen planus (2012)

Speciële anamnese

- genitale klachten: pijn, branderigheid, jeuk, meer fluor, vaginaal bloedverlies
- klachten bij seksueel functioneren, met name dyspareunie, apareunie, bloedverlies tijdens/na coïtus
- klachten bij mictie, dysurie, verandering van straal
- anale klachten, pijn jeuk en/of bloedverlies bij defecatie

Lichamelijk onderzoek

Periaanaal meestal geen afwijkingen, soms hypertrofische, verruceuze of ulceratieve veranderingen waarbij verlittekening en stricturen kunnen ontstaan

Vrouwen

Voer eerst zorgvuldige inspectie van de vulva en van de introïtus vulvae uit. Als (voorzichtige) palpatie van de vagina mogelijk is, kan speculumonderzoek uitgevoerd worden.

- inspectie anogenitaal: erythemateuze vaak glanzende maculae, erosies, soms reticulaire strepen (Wickhamse striae), verstrijken van de labia minora, adhesie van labia in mediaanlijn, fusie van het praeputium van de clitoris en vernauwing van de introïtus vaginae
- in speculo: vaginale adhesies, scherp begrensde erosieve laesies, spontane bloeding.

Mannen

- inspectie anogenitaal: erythemateuze glanzende erosieve maculae als klassieke, vaak annulaire plaques, soms reticulaire strepen (Wickhamse striae) op de glans penis en op het binnenblad van het preputium. Verkleving van het preputium aan de glans. Op de penisschacht de klassieke jeukende livide polygonale platte papels.

Voer gericht aanvullend lichamelijk onderzoek uit naar LP op andere lokalisaties.

De diagnose genitale LP kan op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek gesteld worden, mits het een klassieke presentatie betreft (zie hoofdstuk klinisch beeld).

Een stansbiopt wordt aanbevolen:

1. bij onzekerheid over de diagnose
2. bij verdenking op neoplasie/dysplasie
3. bij onvoldoende reactie op therapie

Bij het verrichten van lichamelijk onderzoek van het genitaal zijn een aantal zaken belangrijk: zorg voor continuïteit (bij voorkeur een vaste arts). Indien er in uw ziekenhuis coassistenten en arts-assistenten zijn. Voer bij voorkeur lichamelijk onderzoek gezamenlijk uit om te voorkomen dat patiënt zich vaker moet ontkleden. Vraag voorafgaand of patiënt akkoord is met de aanwezigheid van coassistent.

Als men genitale LP vermoedt, moet men altijd ook het mondslijmvlies bekijken. Omgekeerd moet men patiënten met LP van het mondslijmvlies instrueren om bij genitale klachten contact te zoeken met de specialist of huisarts. Differentieel-diagnostisch moet vooral worden gedacht aan lichen sclerosus, *graft versus host disease*, vulvovaginitis op basis van een bacteriële vulvovaginitis of ernstige candida en aan slijmvliespemfigoïd. Het is – zowel klinisch als histopathologisch – soms moeilijk LS en LP van elkaar te onderscheiden, vooral in de vroege fase. Ook zijn er patiënten die genitale lichen sclerosus hebben en tegelijkertijd LP. Bij aanwezigheid van vaginale erosies en/of adhesies kan de diagnose ‘lichen sclerosus’ worden verworpen. Bovendien staat bij LS de jeuk meer op de voorgrond. Histopathologisch en immunohistopathologisch onderzoek kan helpen om LP van slijmvliespemfigoïd te onderscheiden. Sluit bij een pijnlijke erosieve vulvovaginitis zonder duidelijk zichtbare verlittekening zoals bijvoorbeeld agglutinatie van de labia minora/vaginale adhesies, een bacteriële vulvovaginitis of ernstige candida uit. In het geval van het laatste, denk altijd aan een evt. onderliggende diabetes mellitus (slecht gereguleerd of de novo).

Differentiële diagnose genitale lichen planus

Aandoening	Diagnostische testen
Vulvitis/balanitis plasmacellularis circumscripta (Morbus Zoon)	biopt
Intraepitheliale neoplasie	biopt
Traumata	anamnese
Carcinoom	biopt
Lichen sclerosus	biopt
Ziekte van Behçet	klinisch
M. Paget	biopt
Extra-intestinale granulomatosis, zoals bij de ziekte van Crohn	biopt
Bulleus pemfigoïd	biopt, IF
Slijmvlies pemfigoïd	biopt, IF
Allergisch contacteczeem	allergie test
Recidiverende infecties	kweek, nuchter glucose bepalen
<i>Fixed-drug eruption</i>	biopt, allergie test
Lupus Erythematodes	biopt, IF, ARA criteria uitvragen
Hailey-Hailey	biopt
Graft versus host disease	anamnese, biopt

Differentiatie tussen genitale lichen sclerosus en genitale lichen planus

Lichen sclerosus	Lichen planus
Mannen en vrouwen	
Hypopigmentatie, hyperkeratose, sclerose, excoriaties, ecchymosen, atrofie	Glanzend erytheem, erosies, Wickhamse striae
Jeuk (en pijn)	Pijn (en jeuk)
Extragenitale LS (zelden)	Mogelijk extragenitale LP
Geen nagelveranderingen	Mogelijk nagelveranderingen
Niet oraal	Mogelijk orale klachten

Vrouwen	
Verstrijken labia minora en fusie van het preputium van de clitoris	Verstrijken labia minora en fusie van het preputium van de clitoris
Vulva én periaanaal 8-figuur	Vulva en vagina (bloederige fluor, obliteratie/stricturen)
Mannen	
Verkleving preputium aan de glans penis, (pseudo)phimosi	Verkleving preputium aan de glans penis, (pseudo)phimosi

Orale lichen planus (2012)

Speciële anamnese

- pijnklachten m.b.t. mondholte
- likproblemen of pijn bij het slikken (dysfagie/odynofagie)

Lichamelijk onderzoek

Bij onderzoek van de mondholte dienen partiële of volledige gebitsprothesen uitgenomen te worden. Alleen dan kan het gehele mondslijmvlies nauwkeurig worden geïnspecteerd. Om een goed onderzoek van de tong uit te kunnen voeren, wordt de patiënt gevraagd de tong uit te steken. De onderzoeker kan eventueel met behulp van een gaasje de tongpunt vasthouden, waarna de patiënt wordt gevraagd de tong te ontspannen. Op deze wijze kan goede inspectie van tongrug, tongranden en ten dele ook van de mondbodem plaatsvinden (van der Waal I, 1996).

Wanneer er anamnestic sprake blijkt te zijn van klachten van de huid, de nagels en/of genitaliën dient nader dermatologisch en/of anogenitaal onderzoek plaats te vinden. Wanneer anamnestic sprake blijkt van dysfagie of odyndofagie of van minder specifieke klachten betreffende de voedselinname (dyspepsie, pyrosis, regurgitatie) dient een gastroduodenoscopie te worden verricht, waarbij slokdarmbipten moeten worden afgenomen.

Differentiële diagnose van witte afwijkingen van het mondslijmvlies

Afwijking	Meest belangrijke diagnostische criterium
'Aspirin burn'	anamnese vermeldt lokale applicatie van aspirine
Discoïde lupus erythematodes	circumscripate laesie met centraal erytheem, radiaire witte lijntjes
'Frictional lesion'	aanwezigheid van mechanische irritatie (bijv. excessieve poetsgewoonte)
'Hairy leukoplakia'	bilateraal tongranden; histopathologie (incl. EBV), HIV-serologie
Leukoedeem	bilateraal wangmucosa; verdwijnt bij rek; raciaal
Leukoplakie	witte afwijking niet als enig andere afwijking als hier beschreven te karakteriseren
Linea alba	klinisch aspect; op lijn van occlusie op wanglijmvlies
Morsicatio	irregulaire vlokkerige witte afwijking met onregelmatige contour; wang-/lipbijten
Papilloom	klinisch aspect; histopathologie
Pseudomembraneuze candidiasis	klinisch aspect; afschraapbaar; vaak symmetrisch voorkomen
Syfilis (2de st.'mucous patches')	aantonen T. pallidum; serologie
'White sponge nevus'	familiair voorkomen; klinisch aspect; symmetrisch voorkomen

Differentiële diagnose van rode afwijkingen van het mondslijmvlies

Afwijking	Meest belangrijke diagnostische criterium
Infectieus	
Candidose, erythematuze vorm	anamnese, klinisch aspect
Stomatitis prothetica	klinisch aspect
Cheilitis angularis	klinisch aspect
Mediane romboïde glossitis	klinisch aspect, lokalisatie tongrug
Reactief	
Verbranding	anamnese
Radio- en chemotherapie geïnduceerd	anamnese

Auto-immuun	
Contact laesie	klinisch aspect, relatie met agens
Plasmacel gingivitis	klinisch aspect, huidafwijkingen, histologie
Granulomateuze gingivitis	klinisch aspect, huidafwijkingen, histologie
Lineaire erythemateuze gingivitis	klinisch aspect, huidafwijkingen, histologie
Erosieve lichen planus	klinisch aspect, histologie en immunofluorescentie
Erythema exsudativum multiforme	klinisch aspect, huidafwijkingen, histologie
Pemphigus vulgaris	klinisch aspect, huidafwijkingen, histologie en immunofluorescentie
Slijmvliespemfigoïd	klinisch aspect, histologie en immunofluorescentie
Lupus erythematoses	klinisch aspect, histologie en immunofluorescentie
CREST-syndroom	klinisch aspect, aantonen anticentromeer antilichamen in bloed
Graft versus Host ziekte	anamnese; klinisch aspect
Potentieel maligne en maligne	
Erythroplakie	klinisch aspect, histologie
Plaveiselcelcarcinoom	klinisch aspect, histologie
Overige	
Atrofische glossitis	klinisch aspect, bloedonderzoek
Fellatio	anamnese, klinisch aspect
Lingua geografica	klinisch aspect

Oesofageale lichen planus (2021)

Speciële anamnese

- Slikproblemen of pijn bij het slikken (dysfagie/odynofagie)

Endoscopisch onderzoek

De endoscopische bevindingen kunnen subtiel zijn en makkelijk worden gemist. Tekenen die verdacht zijn voor oesofageale LP en zijn opgenomen in de macroscopische criteria voor oesofageale LP zijn:

1. Geen zichtbare afwijkingen (bij een deel van de patiënten zijn, hoewel wel sprake is van klachten, geen afwijkingen zichtbaar)
2. Stricturen of stenosering
3. Denudatie van mucosa spontaan of na biopsie. Eventueel met scheuren en loslaten van mucosa wat ook tijdens endoscopie spontaan kan optreden [Schauer 2019]

Ook hyperkeratose en/of trachealisatie kunnen een aanwijzing zijn voor oesofageale LP waarbij het beeld sterk kan gelijken op eosinofiele oesofagitis.

Differentiële diagnose bij oesofageale lichen planus

- Eosinofiele oesofagitis
- Reflux oesofagitis
- Virale oesofagitis (HSV, HIV)
- GVHD van de slokdarm
- Slijmvlies pemfigoïd
- Pemphigus vulgaris
- Slokdarm carcinoom (bij stenosering)
- Geneesmiddel gerelateerde slokdarm laesies (bijv. mycofenolaat)
- Oesofageale locatie Morbus Crohn

Deze opsomming heeft niet de illusie volledig te zijn. Een beschrijving van de endoscopische beelden van bovenstaande aandoeningen is niet relevant omdat de beelden specifiek zijn en onderlinge flinke overlap vertonen zoals bijvoorbeeld met eosinofiele oesofagitis.

Lichen planopilaris (2021)

Speciële anamnese

- Haaruitval

- Klachten van de hoofdhuid zoals pijn, jeuk of een branderig gevoel

Lichamelijk onderzoek

Voor het stellen van de diagnose, is met name inspectie, trichoscopie en eventueel histopathologisch onderzoek van belang. De meest kenmerkende klinische en trichoscopische bevindingen van een actieve LPP zijn perifolliculair erytheem en (peri)folliculaire keratose. Indien histopathologisch onderzoek gewenst is, wordt dit idealiter afgenomen van een locatie met inflammatie (erytheem en perifolliculaire keratose). Zo nodig wordt de biopsie plaats afgetekend met behulp van de dermatoscoop.

Differentiële diagnose bij alopecia*

Afwijking	Kenmerken bij trichoscopie
Lichen planopilaris	<i>Actieve LPP met inflammatie</i> <ul style="list-style-type: none"> • perifolliculaire keratose • tubulaire omhulsels/hair casts • verlengde lineaire bloedvaatjes • livide-rode gebieden
	<i>Inactieve LPP met fibrose</i> <ul style="list-style-type: none"> • fibrose met witte gebieden/dots • <i>tufting</i> (5-7 haren)
Frontale fibroserende alopecia	<i>Scalp frontaal</i> <ul style="list-style-type: none"> • afwezigheid van folliculaire openingen • homogene ivoorkleurige achtergrond • perifolliculaire schilfering en erytheem • <i>lonely hairs</i> nabij de haargrens • perifolliculaire bruin tot bruin-livide gebieden (bij donkere huidtypen) <i>Wenkbrauwen</i> <ul style="list-style-type: none"> • multipele regulair gedistribueerde rode, grijze, of grijs-bruine dots
Alopecia androgenetica	Miniaturisatie: <i>lonely hairs</i> , dunne haren, vellus haren, gele dots
Alopecia areata	Gele dots, zwarte dots, uitroeptekenharen en afgebroken haren.
Cutane discoïde lupus erythematosus	<ul style="list-style-type: none"> • keratine plugs: grote gele dots • dikke arborizing vessels • gedissemineerde hyperpigmentatie • rode dots en blauw-grijze dots
Dissecting folliculitis	perifolliculaire gele structuurloze gebieden <ul style="list-style-type: none"> • gele 3D dots met of zonder haar (residu) • "icepick" kraters met haar <i>tufts</i> (5-8haren)
Seborrhoïsch eczeem	Gele squamae, multipele fijne <i>arborizing</i> vessels
Telogeën effluvium	<i>Over de gehele scalp</i> : <i>lonely hairs</i> , lege follikels, gele dots, kleine rechtopstaande haren, ontbreken van typische kenmerken van andere haarziekten
Tinea capitis	Komma haren, kurkentrekker haren
Trichotillomanie	<ul style="list-style-type: none"> • gebieden met verminderde haarimplant • afgebroken haren van verschillende lengte • korte haren met trichoptilosis (gespleten uiteinden) • irregulaire korte, gekrulde haren • hergroeiende rechtopstaande haren • zwarte dots

vr*Dikrama 2018

Lichen planus van de nagel (2021)

Speciële anamnese

- Klachten van de nagels zoals pijn en functieverlies
- Hobby's en sporten

- Verzorging van de nagels
- Bij teennagels: schoeisel

Lichamelijk onderzoek

Onderzoek van alle twintig nagels is wenselijk. Beoordeel de nagels ook met behulp van een dermatoscoop om details beter te kunnen zien. Gebruik eventueel strijklucht om oneffenheden in het dorsale oppervlak van de nagels zichtbaar te maken.

Let op de typische kenmerken van NLP:

- Distale splijting van de nagel
- Longitudinale erythemateuze lijnen als uiting van variatie in dikte van de nagel en daarmee activiteit in de matrix
- Rode lunula
- Geheel of partieel verlies van de nagel
- Aanwezigheid pterygium: door fusie volaire en dorsale matrix waardoor splijting van de nagel in twee vleugels. Pathognomonisch voor NLP (komt echter ook voor na traumatische beschadiging of na een operatieve ingreep, echter aanwijsbare oorzaak en meestal een enkele nagel betreffend)
- Longitudinale melanonychia door activatie melanocyten in de matrix. Equivalent van PIH. Vaker bij patiënten met huidtype III-IV.
- Ulceratieve afwijkingen bij de bulleuze LP
- Livide erytheem en zwelling proximale nagelplooi.

Let op en zoek naar cutane of mucosale uitingen van LP om de diagnose NLP te ondersteunen. Het is zeer ongebruikelijk dat NLP de eerste of enige manifestatie is van LP. Vaak is er sprake van een aanzienlijke doctor's delay voordat patiënten gezien worden/de ziekte wordt herkend, mogelijk dat daarvoor andere uitingen van LP reeds genezen zijn of wel al behandeld zijn.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek

Cutane en genitale lichen planus

Bij de diagnostiek van LP kan histopathologisch onderzoek een belangrijke rol spelen. Het klinisch beeld is echter leidend. De hallmark van de histologie van cutane lichen planus is de lichenoïde ontsteking met vacuolaire degeneratie van de basale keratinocyten en de Civatte (Civatte) bodies op de dermatoepidermale junction. Bij atrofische type LP is er sprake van verstrijking van de retelijsen waarbij geen sprake is van zaagtandvorming. Bij hypertrofische type LP is er sprake van acanthose met hyperkeratose, soms secundaire parakeratose (als gevolg van krabben), en zaagtandvormige configuratie van de epidermis. PAS-kleuring heeft geen betekenis in de histopathologisch diagnostiek van lichen planus. Het helpt wel om de differentiaal diagnose uit te werken en onderscheid te maken met andere lichenoïde dermatose zoals LE waarbij sprake is van in PAS-kleuring duidelijk verbreed basaalmembraan. De Hypergranulose is vaak gerelateerd aan de acrosyngia als die aanwezig zijn in het biopt, maar is geen vereist histologisch kenmerk van cutane LP.

Het lichenoïde infiltraat beperkt zich veelal in de superficiele dermis, in tegenstelling tot andere soorten lichenoïde dermatosen (bijvoorbeeld LE, geneesmiddelenreacties).

De orale lichen planus kenmerkt zich ook door lichenoïde mucositis/ontsteking waarbij vaak sprake is van orthokeratose. Parakeratotische verhoorning pleit in principe histologisch tegen orale LP en is reden om de differentiaal diagnose breed te trekken en actief te zoeken naar andere oorzaken van lichenoïde mucositis. In de orale LP kan het infiltraat zich tot diep in het stroma uitbreiden met uitgebreide reactieve stromale veranderingen, soms met secundaire actieve ontsteking (neutrofiële granulocyten en plasmacellen).

Onderscheid hypertrofische cutane LP en een plaveiselcelcarcinoom

Bij laesies van hypertrofische lichen planus, welke vooral pretibiaal gevonden worden, kan ook histopathologisch het onderscheid met (goed gedifferentieerd) plaveiselcelcarcinoom en keratoacanthoom moeilijk zijn. Het aanleveren van volledige klinische informatie over de laesie (aspect,

afmeting, evolutie, duur van bestaan en aanwezigheid lichen planus elders) is hierbij van groot belang voor de interpretatie van het histologisch beeld.

Hypertrofische lichen planus toont soms diepreikende epidermale hyperplasie met opvallende (reactieve) proliferatieve activiteit. Daarnaast kan het begeleidend ontstekingsinfiltraat in vergelijking met klassieke lichen planus opvallend mild blijven, waarbij actieve grensvlakaantasting ook voornamelijk beperkt blijft tot de diep gelegen uiteinden van de retelijsten. In tegenstelling tot plaveiselcelcarcinoom en kerato-acanthoom wordt bij lichen planus echter geen significante cytonucleaire atypie gevonden. Ook de aanwezige mitosefiguren tonen geen atypische vormen. Richting het oppervlak blijft bij lichen planus globaal sprake van gelaagde uitrijping van de keratinocyten. Bovendien is het klassieke aspect van lichenoïde grensvlakaantasting minder compatibel met reëel invasief carcinoom.

In enkele gevallen kan aberrante overexpressie op p53 immunohistochemische kleuring nog voorkeur bieden voor een plaveiselcelcarcinoom of kerato-acanthoom. Bij uitblijven van aberrante expressie is de kleuring echter niet bijdragend. Middels histochemische kleuringen kan soms ook de aanwezigheid van ingevangen elastinevezels binnen het epitheel aangetoond worden, dit is eveneens een sterk argumenten voor reële maligniteit.

De bovenbeschreven differentiërende kenmerken zijn echter vooral in de diepere delen van de afwijking gelegen, en daarom in een (oppervlakkig) biopt of shave excisie niet altijd beoordeelbaar. In deze gevallen kan het onderscheid tussen hypertrofische lichen planus of goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom of kerato-acanthoom soms niet zeker worden gemaakt, en is aanvullende sampling of diagnostische excisie alsnog noodzakelijk.

Orale lichen planus

In veel gevallen kan de diagnose OLP op grond van het klinisch beeld worden gesteld. Een proefexcisie kan dan achterwege blijven. Indien het klinisch beeld minder karakteristiek is en eerder sprake lijkt te zijn van een OLL, dient bij afwezigheid van etiologische factoren zoals een topografische relatie met tandheelkundige restauratiematerialen (zoals amalgaam, goud of palladium), geneesmiddelengebruik of *graft versus host disease*, erythro-leukoplakie in de differentiaal diagnose te worden opgenomen. In een dergelijke situatie is het aan te bevelen wél een proefexcisie te verrichten. Niet om een onderscheid te maken tussen OLP en een OLL, maar om epitheeldysplasie of een plaveiselcelcarcinoom uit te sluiten.

De als 'gouden standaard' gehanteerde definitie van de WHO uit 1978 vertoont bij zowel de histopathologische als de klinische diagnostiek van OLP slechts beperkte inter- en intraobserver overeenstemming. Een aantal auteurs heeft een voorstel gedaan voor het gebruik van diagnostische criteria voor zowel het klinische als het histopathologische beeld van OLP (Aguirre-Urizar 2020, Al-Hashimi 2006, Cheng 2016, van der Meij 2003, van der Waal 2018, Warnakulasuriya 2020). Deze criteria zijn echter nooit gevalideerd. De diagnose OLP kan niet uitsluitend worden gesteld op het histopathologische beeld, daarom blijft het klinisch beeld leidend in de diagnose. Het stellen van de diagnose OLP is derhalve veelal subjectief en beperkt reproduceerbaar.

De in 1985 door Krutchkoff en Eisenberg geïntroduceerde term 'lichenoïde dysplasie' beschrijft de aanwezigheid van lichen planus-achtige aspecten in dysplastisch epitheel (Krutchkoff 1985). Het gaat hier dus niet om de aanwezigheid van epitheeldysplasie bij OLP. De term 'lichenoïde dysplasie' is zowel voor clinicus als voor patholoog verwarrend en dient daarom vermeden te worden. De aanwezigheid van epitheeldysplasie sluit de diagnose OLP uit. In een dergelijke situatie dient de term erythro-leukoplakie te worden gehanteerd

Oesofageale lichen planus

Voor het stellen van de diagnose oesofageale LP zijn, naast endoscopische en klinische criteria (Schauer 2019), ook willekeurige en op afwijkingen gerichte biopten noodzakelijk voor histologisch onderzoek. Deze biopten moeten worden genomen uit de proximale en middelste 1/3 deel van de oesofagus. Biopten uit de laatste 5 cm van de slokdarm dienen te worden vermeden om confounding met reflux oesofagitis te voorkomen.

Recent heeft een Duitse expertgroep uit Freiburg een voorstel voor diagnostische criteria gepresenteerd, gebaseerd op endoscopische en histologische bevindingen. [Schauer 2019] De combinatie van hyperkeratose van de slokdarm en mucosale ringen, zogenaamde trachealisatie, is verdacht voor oesofageale LP. Bij hyperkeratose, als mogelijk premaligne voorstadium van oesofageale LP, dient nauwkeurige diagnostiek naar plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm plaats te vinden, bij voorkeur middels een combinatie van hoge resolutie (HR) endoscopie en chromoendoscopie.

Lichen planopilaris

Histologisch wordt in actieve stadia net als bij lichen planus een bandvormig lymfocytair infiltraat gevonden. Bij lichen planopilaris is dit gelokaliseerd rond het bovenste deel van de follikel (isthmus en infundibulum), met overgrijpen op het follikelepitheel, apoptose en vacuolisatie rond het grensvlak. Latere stadia worden gekenmerkt door perifolliculaire fibrose rond isthmus en infundibulum. Uiteindelijk worden de follikels vervangen door bindweefselstrengen (*fibrous tracts*) en is er sprake van duidelijke vermindering van de hoeveelheid talgklieren. [Starink 2020]

Techniek biopt voor histopathologie

Huid en mucosa

Aanbevolen wordt een stansbiopt van 3 of 4 mm. Hierbij wordt een huidpreparaat van volledige dikte afgenomen. Na infiltratieve lokale anesthesie wordt uit de rand van de laesie een biopt genomen. Bij voorkeur op de rand van een typische laesie (erytheem met witte streepjes) met een klein deel niet aangedane huid. Centraal uit ulceraties en erosies dient niet gebiopteerd te worden; door het ontbreken van epitheel wordt het stellen van een histopathologische diagnose belemmerd. [Verrichtingen in de huisartspraktijk Goudswaard 2010, Zuber 2002, Goldstein 2009]

Scalp

Het biopt kan het beste in de richting van de haar worden genomen en moet tot in de subcutis reiken om de gehele follikel te kunnen onderzoeken. Meestal worden twee 4mm biopten genomen, waarbij één biopt horizontaal wordt aangesneden en één verticaal. [Starink 2020]

Nagels

Naast het klinische beeld kan een gericht nagelbiopt de diagnose NLP bevestigen. Echter, het afnemen van een nagelbiopt vergt een geleidingsblok (Oberst anesthesie). Gebruik van xylocaine met adrenaline is geen bezwaar. Ook niet bij diabetici.

De voorkeur geniet een longitudinaal excisie biopt. Hiermee wordt nagelmatrix en nagelbed weefsel verkregen waardoor het stellen van de diagnose minder moeilijk wordt.

Een longitudinaal excisie biopt kan alleen aan de laterale zijde van de nagel afgenomen worden.

Instructies voor afname biopt:

- De nagel wordt longitudinaal ingeknipt tot in de proximale nagelplooi
- Incisie tot op de onderliggende phalanx en mobiliseren over de phalanx naar lateraal
- Tweede incisie over de gehele lengte van de laterale nagelplooi en daar voorbij tot aan de basis van de matrix. Hierdoor ontstaat een V-vormig excisiepreparaat
- Versturen in formaline

Een punch-biopt uit het nagelbed is vaak aspecifiek en verdient niet de voorkeur. Een punchbiopt uit de matrix heeft het risico op ontstaan van splijting van de nagel. De kans hierop is kleiner wanneer het biopt uit het distale deel van de lunula wordt genomen ter hoogte van de overgang naar het nagelbed.

Het bepalen uit welke teen of vinger materiaal voor PA het best verkregen kan worden blijft een *educated guess*. Recent ontstane nagelafwijkingen in een teen of vinger of de meest pijnlijke, en erytheem als ook oedeem van de proximale nagelplooi zijn mogelijk aanwijzingen van een actieve lichen planus. De kans op een representatief (excisie)biopt is dan groter.

Bij afwezigheid van deze symptomen kan er sprake zijn van een uitgedoofde NLP. Histologie zal dan vaak ook weinig specifiek zijn.

Immunofluorescentie onderzoek

Immunofluorescentie onderzoek (IF) kan behulpzaam zijn indien differentiaal diagnostisch gedacht wordt aan auto-immunblaarziekte zoals pemphigus vulgaris, slijmvliespemfigoïd of lineaire IgA dermatose. Direct IF toont bij OLP het beeld van een lineair patroon van positieve fluorescentie met antifibrinogeen ter hoogte van de basaalmembraan (Kulthanan 2007, Daniels 1981, Laskaris 1982, van Hale 1987, Schodt 1981, Helander 1994, Kilpi 1998). Studies naar indirect IF laten geen toegevoegde waarde zien bij de diagnostiek van OLP (McCartan 2000, Ingafo 1997, Camisa 1986).

Serologische bepalingen

Serologische bepalingen van auto-antistoffen worden geadviseerd bij een verdenking op auto-immun blaarziekten of LE.

Allergologisch onderzoek

Genitale lichen planus

Er zijn geen aanwijzingen om routinematig allergologisch onderzoek te verrichten bij genitale LP. Alleen overwegen bij bijvoorbeeld verdenking op een allergie bij gebruik geneesmiddel (bv corticosteroïd of wolalcoholen) of lokale contactfactoren.

Orale lichen planus

De toegevoegde waarde van allergologisch epicutaan onderzoek bij de diagnostiek van tandheelkundig restauratiemateriaal-geassocieerde OLL is op zijn minst controversieel te noemen. Er zijn diverse studies verschenen waarbij onderzocht werd of epicutane tests een voorspellende waarde hebben voor verbetering van de slijmvliesafwijkingen na vervanging van het amalgaam. Deze voorspellende waarde varieert sterk in de diverse onderzoeken (Laeijendecker 2005, Issa 2004, Issa 2005). Over het algemeen is de relatie tussen de lokalisatie van het restauratiemateriaal en de laesie de beste voorspeller van een goede kans op verbetering na vervanging van het restauratiemateriaal. Toch is verdwijning van de laesie niet gegarandeerd.

Microbiologisch onderzoek

Bij verdenking op bacteriële, virale of mycologische infectie, wordt aanvullend microbiologisch onderzoek geadviseerd.

Aanbevelingen

Cutane lichen planus

Bij iedere patiënt met cutane lichen planus dient gevraagd te worden naar afwijkingen (elders) op het lichaam, specifiek naar orale en genitale klachten, en dient inspectie van deze gebieden plaats te vinden.

Een stansbiopt wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid
2. Verdenking op neoplasie

Directe en indirecte immunofluorescentie kan worden verricht indien differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan een auto-immun blaarziekte.

Genitale lichen planus

Bij iedere patiënt met genitale lichen planus dient gevraagd te worden naar afwijkingen (elders) op het lichaam, specifiek naar orale klachten, en dient inspectie van de mond en de hele huid plaats te vinden.

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

Een stansbiopt wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid
2. Verdenking op neoplasie
3. Bij onvoldoende reactie op therapie

Orale lichen planus

Indien bij afwijkingen van het mondslijmvlies het klinisch beeld minder specifiek is voor orale lichen

planus, wordt (bij afwezigheid van etiologische factoren) een biopsie verricht, met name om dysplasie en carcinoom uit te sluiten.

Bij erosieve afwijking en geen klassieke presentatie van lichen planus is het van belang om slijmvliespemfigoïd uit te sluiten middels IF onderzoek.

Als op basis van het klinisch beeld wordt gedacht aan een tandheelkundig restauratiemateriaal-geassocieerde orale lichenoïde contactlaesie, wordt het verrichten van epicutaan contactallergologisch onderzoek afgeraden.

Als het aannemelijk is dat een orale lichenoïde laesie veroorzaakt wordt door een restauratie of prothese, meestal betreft het metaal, kan bij klachten vervanging van de restauratie door bijvoorbeeld keramiek of kunststof worden overwogen.

De patiënt dient hierbij echter geïnformeerd te worden dat op geen enkele wijze kan worden gegarandeerd dat de slijmvliesafwijking hierbij ook daadwerkelijk zal verdwijnen.

Oesofageale lichen planus

Om oesofageale lichen planus te diagnosticeren is zowel endoscopisch als histologisch onderzoek noodzakelijk.

Bij patiënten met lichen planus dient gevraagd te worden naar dysfagie, odynofagie en ongewild gewichtsverlies.

Bij klachten van de slokdarm of ongewild gewichtsverlies dient laagdrempelig endoscopisch onderzoek van de slokdarm plaats te vinden.

Lichen planopilaris

Bij iedere patiënt met lichen planopilaris dient gevraagd te worden naar afwijkingen elders op het lichaam, specifiek naar orale en genitale klachten, en dient inspectie van deze gebieden plaats te vinden.

De diagnose lichen planopilaris kan soms op basis van trichoscopie worden gesteld. Bij diagnostische onzekerheid of indien bevestiging van de diagnose voor patiënt of in het kader van de therapie wenselijk is, worden twee stansbipten (4mm) aanbevolen. Trichoscopie kan dan worden gebruikt bij het bepalen van de plek van het biopt.

Nagel lichen planus

Bij iedere patiënt met nagel lichen planus dient gevraagd te worden naar afwijkingen elders op het lichaam, specifiek naar orale en genitale klachten, en dient inspectie van deze gebieden plaats te vinden.

Een longitudinaal excisie biopt van nagelbed/nagelmatrix voor PA-onderzoek wordt aanbevolen bij:

1. Diagnostische onzekerheid
2. Verdenking op neoplasie

Referenties

- Aguirre-Urizar, JM, Alberdi-Navarro, J, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Marichalar-Mendia X, Martínez-Revilla B, Parra-Pérez C, Juan-Galíndez AD, Echebarria-Goicouria MA. Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: A series of 384 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Jul 1;25(4):e554-e562
- Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, Axéll T, Bruce AJ, Carpenter W, Eisenberg E, Epstein JB, Holmstrup P, Jontell M, Lozada-Nur F, Nair R, Silverman B, Thongprasom K, Thornhill M, Warnakulasuriya S, van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103 Suppl:S25.e1-12.
- Camisa C, Allen CM, Bowen B, Olsen RG. Indirect immunofluorescence of oral lichen planus. *J Oral Pathol* 1986; 15:218-20
- Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: A position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Sep;122(3):332-54.
- Daniels TE, Quadra-White C. Direct immunofluorescence in oral mucosal disease: a diagnostic analysis of 130 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51:38-47
- Dikrama, P.K. (2018). Trichoscopie. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, 28(3), 15–17. Retrieved from <http://hdl.handle.net/1765/112085>.

- Hale HM van, Rogers RS III. Immunopathology of oral mucosal inflammatory diseases. *Dermatol Clin* 1987; 5:739-50
- Helander SD, Rogers RS. The sensitivity and specificity of direct immunofluorescence testing in disorders of mucous membranes. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:65-75
- Ingafou M, Lodi G, Olsen I, Porter SR. Oral lichen planus is not associated with IgG circulating antibodies to epithelial antigens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84:175-8
- Issa Y, Brunton PA, Glennly AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98:553-65
- Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J* 2005; 198:361-6
- Kilpi AM, Rich AM, Radden BG. Direct immunofluorescence in the diagnosis of oral mucosal diseases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 17:6-10
- Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59:52-7
- Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S, Pinkaew S, Sutthipinittharm P. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol* 2007; 46:1237-41
- Laeijendecker R. Oral lichen planus. *Academisch proefschrift*, 2005
- Laskaris G, Sklavounou A, Angelopoulos A. Direct immunofluorescence in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53:483-7
- McCartan BE, Lamey P. Lichen planus-specific antigen in oral lichen planus and oral lichenoid drug eruptions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89:585-7
- Oral pathology; clinical pathologic correlations. Regezi- Sciubba-Jordan. 7e editie. Pagina's 100-101.
- Practical Skin Pathology; A diagnostic Approach. James W. Patterson. 2013. Pagina's 120-124.
- Shah K, Kazlouskaya V, Lal K, Molina D, Elston DM. Perforated elastic fibers ('elastic fiber trapping') in the differentiation of keratoacanthoma, conventional squamous cell carcinoma and pseudocarcinomatous epithelial hyperplasia. *J Cutan Pathol*. 2014 Feb;41(2):108-12.
- Schiodt M, Holmstrup P, Dabelsteen E. Deposits of immunoglobulins, complement, and fibrinogen in oral lupus erythematosus, lichen planus, and leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51:603-8
- Starink MV (2020). Lichen planopilaris. *Kliniek en histologie. Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, 30(3), 42–44. Retrieved from <https://nvdv.nl/storage/app/media/lichen-planopilaris-kliniek-en-histologie-mv-starink-ntvdv-2020-03.pdf>
- van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med*. 2003 Oct;32(9):507-12.
- van der Waal I. Historical perspective and nomenclature of potentially malignant or potentially premalignant oral epithelial lesions with emphasis on leukoplakia-some suggestions for modifications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jun;125(6):577-581.
- Waal I van der, Kwast WAM van der, Wal JE van der. *Pathologie van de mondholte. Klinische, röntgenologische, histopathologische en therapeutische aspecten van de meest voorkomende aandoeningen in de mond*. Bohn, Stafleu Van Loghum, vierde herziene druk, 2003
- WHO collaborating centre for oral precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46:518-539.
- Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, Lodi G, Mello FW, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2020 Oct 31.
- Weedon's Skin Pathology. David Weedon. 3e editie. Pagina's 39-40.
- Weedon's Skin Pathology. James W. Patterson. 5e editie. Pagina 56

Lokale behandeling (2012)

Uitgangsvragen

- Welke lokale behandeling en in welke volgorde heeft bij patiënten met lichen planus de voorkeur?
- Welke factoren zijn verantwoordelijk voor het falen van lokale behandeling bij patiënten met lichen planus?
- Welke lokale behandeling heeft bij patiënten met lichen planus de voorkeur bij pijn?
- Wat is bij patiënten met lichen planus de waarde van onderhoudsbehandeling?

Cutane lichen planus

Deze paragraaf is beperkt tot de gewone vorm van cutane LP. Alle bijzondere vormen, zoals lichen planopilaris en de bulleuze, verruceuze, atrofische, keloïdale varianten, blijven hier buiten beschouwing.

Corticosteroiden

Er zijn geen RCT's verricht met topicale corticosteroiden bij cutane LP. Dat bleek al uit een review uit 1998 (Cribier B, Frances C, Chosidow O). Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. Arch Dermatol.1998;134:1521) en dat is thans, 15 jaar later niet anders. Vrijwel alle studies met topicale corticosteroiden zijn observationeel en retrospectief. In vrijwel alle overzichtsartikelen die al of niet het karakter hebben van een richtlijn, wordt aanbevolen om LP te behandelen met sterk werkende topicale steroïden in de vorm van crème of zalf tweemaal daags aangebracht. Zo nodig onder occlusie. Het effect hiervan wordt gewoonlijk na 2-3 weken gecontroleerd, waarna de dosering afhankelijk van de reactie intermitterend dan wel anderszins wordt voortgezet.

Bij een gegeneraliseerde cutane LP worden ook wel kortdurend glucocorticosteroiden per os gegeven. Ook deze behandeling is niet gebaseerd op vergelijkende onderzoeksresultaten, maar op klinische ervaring. Men kiest gewoonlijk voor 30-60 mg prednison per dag gedurende 4-6 weken (of korter), waarna dit in een even lange periode wordt afgebouwd naar nul.

Calcineurineremmers (tacrolimus)

In een niet-vergelijkende studie van Al-Mutairi (2010) werden 13 patiënten met lichen planopilaris (LPP) in Koeweit behandeld met tweemaal daags tacrolimus 0,03% totdat complete remissie optrad of een maximum therapieduur van 16 weken bereikt werd. Van de in totaal 33 geïnccludeerde patiënten werden 20 patiënten geëxcludeerd vanwege de diagnose hepatitis C bij routine serologische testen. Van de 13 behandelde patiënten hadden vier van de zeven patiënten bij analyse van de huidbiopten een uitstekende respons (57%) en drie een goede respons (42,9%) na een gemiddelde therapie duur van 12 weken (tenminste 8 weken). Matig beschreven studie (met name de behandeling is slecht beschreven), met een beperkt aantal patiënten. Er zijn erg veel patiënten geëxcludeerd omdat ze hepatitis C hadden (20 van de 33 patiënten).

Conclusie

Niveau 3	In de beperkt aanwezige en kwalitatief matige literatuur zijn er aanwijzingen dat tacrolimus effectief kan zijn bij cutane LP.
C	Al-Mutairi

Overwegingen

In de medische literatuur is er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van tacrolimus bij de behandeling van cutane LP.

Vitamine D3 analoog

In een dubbelblind gerandomiseerde studie van Glade et al. (1998) werden 10 patiënten met dezelfde vitamine D3 analoog behandeld (KH 1060); de vergelijkende groep kreeg alleen het vehicel. Bij evaluatie van klinische verschijnselen werd geen verschil gezien, echter de biopten (afgenomen voor en na behandeling) lieten wel verschil zien. Een significant remmend effect werd gezien op het aantal S- en G2M fase cellen ($p \leq 0.05$) en een remmend effect op het percentage vimentine positieve cellen ($p < 0.05$). Geconcludeerd kan worden dat tweemaal per dag aanbrengen

van KH 1060 de epidermale groei kan remmen en het aantal vimentine positieve cellen vermindert.

Het effect van calcipotriol werd vergeleken met dat van betamethason in het gerandomiseerde, niet-geblindeerde onderzoek van Theng et al. Vijftien patiënten werden behandeld met 50 µg/g calcipotriol tweemaal daags en 16 patiënten met betamethason zalf 0,1% tweemaal daags, beide groepen gedurende 12 weken. In beide groepen werden de laesies dunner bij ongeveer 50% van de patiënten. Andere waarden als pigmentatie, vermindering van de laesies en jeuk lieten geen significant effect zien. Geconcludeerd kan worden dat calcipotriol niet effectiever is dan betamethason in de behandeling van cutane LP.

Conclusie

Niveau 3	In de beperkt aanwezige en kwalitatief matige literatuur zijn er geen overtuigende aanwijzingen dat vitamine D effectiever is dan vehicel, en zeker niet effectiever dan betamethason zalf in de behandeling van cutane LP. <i>B Glade 1998, Theng 2004</i>
-----------------	--

Overwegingen

In beide studies (Glade 1998, Theng 2004) werd geen klinisch effect gezien. Ze werden beide beschreven als een RCT, maar hiervan werd niets beschreven in de studie. Waarschijnlijk betreft het toch geen systematisch onderzoek. Omdat hier niet wordt vergeleken met placebo, kan niet worden gecontroleerd of complete remissie komt door het natuurlijk beloop van de ziekte of het effect is van tacrolimus. De twee behandelgroepen in de studie van Theng et al. (Theng 2004) zijn niet goed beschreven, daarom is het verschil in effect van beide behandelingen niet meetbaar. Ook in de studie van Glade et al. (Glade 1998) zijn de groepen niet vergelijkbaar.

Aanbevelingen

Cutane lichen planus

De standaardbehandeling van cutane lichen planus bestaat uit een sterk tot zeer sterk (klasse 3-4) werkend lokaal corticosteroïd éénmaal daags (zo nodig onder occlusie) in de vorm van crème of zalf.

Als alternatief voor dermatocorticosteroïden kan er gekozen worden voor een behandeling met een lokale calcineurineremmer waarbij tacrolimuszalf de voorkeur heeft boven pimecrolimuscrème.

Behandeling met een vitamine D-analoog wordt niet aanbevolen bij patiënten met cutane lichen planus.

Nagel lichen planus

Bij milde gevallen van nagel lichen planus waarbij er nog weinig dystrofische afwijkingen zijn, kan behandeling met een sterk tot zeer sterk werkende (klasse 3-4) corticosteroïd zalf onder occlusie overwogen worden.

Genitale lichen planus

De literatuur over behandeling van LP aan de genitaliën heeft voornamelijk betrekking op vrouwen. Bij mannen betreft het slechts enkele case reports. LP van de genitaliën heeft vaak een geprotraheerd beloop en is doorgaans moeilijk te behandelen. Hoewel de aandoening na de meeste behandelingen (en ook wel spontaan) op den duur zal verbeteren, geneest deze doorgaans niet volledig. Het is dan ook belangrijk dat de patiënt wordt uitgelegd dat het behandeldoel niet genezing is, maar het onder controle houden van de aandoening en trachten progressie te voorkomen.

Lokale corticosteroïden

Clobetasolpropionaat

Clobetasolpropionaat is een sterk werkend corticosteroïd. Ofschoon het een van de meest toegepaste middelen is bij genitale LP, is hiernaar opvallend weinig onderzoek gedaan. Cooper et al. (2006) verzamelden retrospectief 114 patiënten. De vrouwen waren afkomstig van meerdere vulvaklinieken in Engeland. Zij keken naar subjectieve klachten: jeuk, irritatie, dyspareunie en objectieve symptomen: erosies, architectuurverlies, erytheem en atrofie. Van hen kregen 89 een behandeling met 0,05% clobetasol propionaat zalf. Bij 84 (94%) hiervan trad verbetering op, van wie

63 (71%) symptoomvrij werden. Daarnaast werden 14 patiënten behandeld met een combinatie van 0,05% clobetasonbutyraat, 3% oxytetracycline en nystatine 100.000U/g. Dit was bij alle 14 patiënten effectief. Op één na waren zij geheel klachtenvrij. De overige 11 patiënten waren op uiteenlopende wijzen behandeld en blijven hier verder buiten beschouwing.

Jensen et al. (2004) legden 19 patiënten die waren behandeld met clobetasolpropionaat of tacrolimus, retrospectief een lijst met vragen voor die betrekking hadden op symptomen. 17 patiënten vulden de vragenlijst in. Tacrolimus werd door hen iets gunstiger beoordeeld dan clobetasol.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Clobetasolpropionaat lijkt effectief te zijn bij de behandeling van vulvaire lichen planus. <i>C Cooper 2006, Jensen 2004</i>
<i>Niveau 4</i>	Empirische data wijzen erop dat bij sommige patiënten minder sterke glucocorticosteroiden beter werken. <i>D Ervaring werkgroep</i>

Overwegingen

Clobetasol propionaat is het corticosteroid waarmee in Nederland de meeste ervaring is opgedaan. Om te voorkomen dat er te veel bijwerkingen (zoals irritatie, atrofie, teleangiëctasieën (vooral van de omgevende huid), het Cushing-effect, hypertensie en osteoporose) ontstaan, wordt dit intermitterend toegepast. Dat ook bij intermitterend gebruik bijwerkingen kunnen optreden, moge blijken uit een door Mous et al. (2002) gepubliceerde casus. Wanneer een patiënt bij het aanbrengen van clobetasol irritatie ervaart, kan aan de zalf 3-5% lidocaïne worden toegevoegd. Dit geldt met name bij vulvaire toepassing. De omgevende huid kan worden beschermd met een emolliens. Voor vaginaal gebruik kan clobetasol op een mini-tampon worden aangebracht.

Hydrocortison

Anderson et al. (2002) beoordeelden bij 60 vrouwen (gemiddelde leeftijd 58 jaar) retrospectief de effectiviteit van lokaal toegepast hydrocortison. De behandeling bestond uit een vaginale zetpil hydrocortison van 25 mg, aanvankelijk 2 maal daags, later eenmaal daags en na enkele maanden afgebouwd tot 2x per week. Het branderig gevoel en vaginale afscheiding namen af, en in mindere mate gold dat ook voor de jeuk en dyspareunie. De seksuele activiteit nam echter niet toe. Er was ook verbetering van objectieve symptomen zoals vaginale stenose, erytheem en erosies.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Hydrocortison per vaginale zetpil lijkt effectief te zijn bij de behandeling van vaginale lichen planus. <i>C Anderson 2002</i>
-----------------	--

Overwegingen

Met hydrocortison zetpillen bestaat in Nederland niet veel ervaring. Gezien de hoge dosis toegediende corticosteroiden (50 mg hydrocortison is equivalent aan 12,5 mg prednison) en de bijwerkingen die hierbij optreden (m.n. Cushing-effect, hypertensie en osteoporose) dient men hier zeer terughoudend mee te zijn. In de Verenigde Staten wordt deze behandeling vaker gegeven; het lijkt er op dat het middel daar meer wordt ingezet als een equivalent van de stootkuur prednison, die in Nederland wel als ultimum refugium (crisisinterventie) wordt toegepast. Vrouwelijke patiënten kunnen zalf in de vagina aanbrengen met de vinger of met behulp van een applicator of mini tampon. Tevens kan met patiënte worden besproken om zalf met behulp van pelottes in de vagina in te brengen, wat tevens kan bijdragen om de vagina open te houden.

Calcineurineremmers

Tacrolimus

Byrd et al. (2004) beschreven 16 patiënten die behandeld werden met tacrolimus zalf 0,1%. De patiënten kregen een vragenlijst voorgelegd. Bij 15 patiënten (94%) waren de symptomen verbeterd. Na stoppen van behandeling kwamen de klachten bij 10 patiënten binnen 6 maanden weer terug. Kirtschig et al. (2002) behandelden 2 vrouwen met tacrolimus zalf 0,1%. De een verbeterde geheel en de ander gedeeltelijk.

Lotery et al. (2003) gaven 3 vrouwen met vaginale en orale LP planus tacrolimus zalf 0,1%. Eén patiënte bereikte complete remissie en de overige 2 patiënten toonden een gedeeltelijke verbetering.

Jensen et al. (2004) legden 19 patiënten die waren behandeld met clobetasol of tacrolimus retrospectief een lijst met vragen voor die betrekking hadden op symptomen en VAS-score. 17 patiënten vulden de vragenlijst in. Tacrolimus werd door hen iets gunstiger beoordeeld dan clobetasol.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Tacrolimus lijkt effectief te zijn bij de behandeling van vulvaire lichen planus. <i>C Byrd 2004, Kirtschig 2002, Lotery 2003, Jensen 2004</i>
-----------------	---

Opmerkingen

Tacrolimus kan lokaal irritatie en een branderig gevoel geven. Bij het voortzetten van de therapie verdwijnen deze klachten vaak geheel of gedeeltelijk.

Pimecrolimus

Lonsdale et al. (2005) behandelden 11 patiënten met 1% pimecrolimus crème, 2 maal daags. Na 4 tot 6 weken hadden 2 patiënten een complete remissie en 7 patiënten een gedeeltelijke respons, 2 patiënten waren gestopt in verband met lokale irritatie door pimecrolimus. Na wat langere follow-up hadden 6 patiënten een complete respons en 3 patiënten een gedeeltelijke respons.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Pimecrolimus lijkt effectief te zijn in de behandeling van vulvaire lichen planus. <i>C Lonsdale, 2004</i>
-----------------	---

Overwegingen

Er is geen direct vergelijkend onderzoek tussen pimecrolimus en tacrolimus bij genitale LP. Tacrolimus lijkt iets effectiever te zijn dan pimecrolimus. Deze bevinding is dus niet gebaseerd op onderling vergelijkende studie, maar eventueel te extrapoleren uit vergelijkingen bij andere aandoeningen zoals eczeem. Pimecrolimus heeft minder bijwerkingen. Tacrolimus is als zalf verkrijgbaar en pimecrolimus als crème. Het is mogelijk behandeling met tacrolimuszalf en clobetasolzalf te combineren. In het genitale gebied heeft een zalf de voorkeur. Tacrolimuszalf kan met behulp van een mini-tampon worden gebruikt gedurende de nacht.

Aanbevelingen genitale lichen planus

Bij patiënten met genitale lichen planus is naast een emolliens een sterk tot zeer sterk werkend (klasse 3 of 4) lokaal corticosteroïd het middel van eerste keus, waarbij zalven de sterke voorkeur hebben boven crèmes.

Bij vaginale lichen planus zijn hydrocortison per zetpil (25 mg) of clobetasolpropionaat zalf, aangebracht met behulp van een applicator of mini tampon, een optie.

Als alternatief voor dermatocorticosteroïden kan er gekozen worden voor een behandeling met een lokale calcineurineremmer waarbij tacrolimuszalf de voorkeur heeft boven pimecrolimuscrème. Voor vaginale toepassing is van de calcineurineremmers alleen tacrolimus geschikt.

Orale lichen planus

Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen is voor orale lichen planus naar literatuur gezocht in de databases MEDLINE, EMBASE en Cochrane CENTRAL volgens de zoekacties beschreven in bijlage 2. Artikelen zijn geselecteerd op basis van abstract en titel volgens de algemene in- en exclusiecriteria, beschreven in de algemene introductie. Bij twijfel aan de bruikbaarheid van de studie werd het betreffende artikel meegenomen in de full-text selectie. In de full-text selectie werd selecteerd op het criterium dat de studie effectiviteitsdata bevat. Belangrijke documenten zijn de Cochrane Reviews 'Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites' (laatste revisie feb 2012) en 'Interventions for treating oral lichen planus' (laatste revisie juli 2011). De literatuursearch naar de behandelingen van orale lichen planus is verricht op 28 april 2011.

Conclusies m.b.t. de behandeling van OLP gebaseerd op het door de werkgroep verrichtte literatuuronderzoek worden bevestigd door een tweetal recentelijk verschenen Cochrane Reviews, te weten 'Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites' (laatste revisie feb 2012) en 'Interventions for treating oral lichen planus' (laatste revisie juli 2011).

Lokale corticosteroiden

Betamethason

Er zijn drie studies gevonden over lokaal betamethason bij OLP (Tyldesley 1976; Greenspan 1978; McGrath 2003).

Tyldesley et al. verrichtten een dubbelblind onderzoek waarin zij de effectiviteit van betamethason valeraat aerosol bij (erosieve) OLP (Tyldesley, 1977) vergeleken. Gedurende 8 weken werden 12 patiënten 4 maal daags behandeld met betamethason valeraat aerosol (800ug/dag) en 11 patiënten met een placebo aerosol. Evaluatie gebeurde aan de hand van de klinische respons, samengesteld uit de ernst en de grootte van de laesies en de pijn. Na 8 weken toonden 8 patiënten een matige tot goede respons en bij 3 patiënten trad er geen verbetering op. Van de patiënten uit de placebogroep toonden 2 patiënten een matige klinische respons en 7 patiënten rapporteerden geen verbetering. Nadat deze 7 patiënten uit de placebogroep alsnog gedurende 8 weken behandeld werden met betamethason trad er bij 5 patiënten alsnog een matige tot goede klinische respons op. Deze resultaten suggereren dat betamethason effectief kan zijn in de behandeling van OLP. De patiënten in dit onderzoek die in het verleden behandeld waren met een corticosteroïdenzalf of tabletten, wezen op het gemak in de toepasbaarheid van de betamethason aerosol. In deze studie ontbreekt echter een follow up en een duidelijke omschrijving van de verschillende graderingen in de klinische respons.

Greenspan et al. vergeleken betamethason valeraat met een placebo bij 19 patiënten van wie 9 4 maal daags behandeld werden met een betamethason aerosol (400 µg/dag) en 10 patiënten 4 maal daags met betamethason capsules (400µg/dag) (Greenspan 1978). Na 8 weken toonden 8 patiënten uit de aerosolgroep een matige tot goede verbetering (4 patiënten met de niet-erosieve vorm, 3 patiënten met de erosieve vorm en 1 patiënt met een major erosieve vorm). Bij 8 patiënten uit de groep die behandeld werden met de capsule, verbeterden de laesies (bij 3 patiënten met de niet-erosieve vorm, bij 5 patiënten met de minor erosieve vorm en bij 1 patiënt met de major erosieve vorm). Bij 2 patiënten met de niet-erosieve vorm van OLP trad geen verbetering op. Tussen beide toedieningsvormen bestond er geen significant verschil in resultaten, maar bij 3 patiënten die behandeld werden met de aerosol trad een pseudo-membraneuze candidiasis op. (Mate van bewijs B) McGrath et al. evalueerden de gevoeligheid van meetinstrumenten om de kwaliteit van leven te bepalen, na een behandeling met betamethason bij patiënten met erosieve of ulceratieve LP (McGrath, 2003). Na een topicale behandeling met betamethason (0.05 mg/ml 4 maal daags) gedurende 6 weken verbeterden de klinische symptomen bij 22 van de 44 patiënten. De gemiddelde VAS-score voor pijn verminderde significant met een gemiddelde waarde van 28.9%. De gemiddelde waarde van de UK Oral Health Related Quality of Life (OHQoL) verbeterde significant met 10.37% en de waarde van de Oral Health Impact Profile (OHIP-14) nam gemiddeld met 23.9% af. Aan de hand van de OHQoL en de OHIP-14 bleek de kwaliteit van leven na een behandeling met betamethason significant verbeterd te zijn. Op basis van deze resultaten wordt geconcludeerd dat bij patiënten met OLP, die behandeld zijn met betamethason, zowel de OHQoL-UK als de OHIP-14 gevoelige meetinstrumenten zijn om de kwaliteit van leven te meten. Een goede follow up ontbreekt in bovenstaande studies. Alleen de studies van Tyldesley et al. en Greenspan et al. kennen een dubbelblind gerandomiseerde opzet. Daarmee moet bij de interpretatie van de resultaten van deze studies rekening worden gehouden.

Conclusie

<i>Niveau 2</i>	Er zijn aanwijzingen dat betamethason via aerosol of topicale capsule effectief is (reductie laesies in grootte en ernst; reductie pijn) bij de behandeling van OLP. <i>B Greenspan 1978, Tyldesley 1976; C McGrath 2003</i>
-----------------	---

Betamethason vs fluticasonpropionaat

In een gerandomiseerde crossover studie vergeleken Hegarty et al. fluticasonpropionaat aerosol met betamethason natriumfosfaat mondspoeling bij erosieve of ulceratieve OLP (Hegarty, 2002). De klinische respons werd geëvalueerd aan de hand van de reductie in de omvang van de orale laesies, de pijnscore (VAS), de McGill pijn vragenlijst, de Orale Health Impact Profile (een maat voor de kwaliteit van leven) en de OHQoL. Gedurende 6 weken werden 22 patiënten eerst 4 maal daags 2 keer behandeld met 50 µg fluticasonpropionaat. Na een 'wash out' periode van 2 weken werden ze gedurende 6 weken, 4 maal daags behandeld met 500 µg betamethason natriumfosfaat mondspoeling. De overige 22 patiënten werden de eerste 6 weken behandeld met de betamethason mondspoeling en vervolgens met de fluticason aerosol volgens eerder genoemd behandelingsprotocol.

Na een behandelingsduur van 6 weken trad bij beide behandelingsvormen significant een reductie op, in de gemiddelde omvang van de laesies, de VAS-score, de OHIP- en de OHQoL-score, ongeacht de volgorde waarin ze gebruikt werden. Fluticason spray was in vergelijking met betamethason significant beter in het reduceren van de omvang van de laesies. Voor de andere parameters bestond er geen significant verschil tussen beide groepen. De toedieningsvorm van fluticason werd door patiënten als makkelijker ervaren, echter bijwerkingen traden relatief vaker op.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Zowel fluticason aerosol als betamethasonnatriumfosfaat mondspoeling zijn op korte termijn effectief (reductie van pijn en omvang laesies, en bevorderen kwaliteit van leven) bij de behandeling van erosieve of ulceratieve OLP. <i>B Hegarty 2002</i>
-----------------	--

Clobetasol

Carbone vergeleek dubbelblind de effectiviteit en veiligheid van twee verschillende concentraties clobetasol bij de topicale behandeling van OLP (Carbone, 2009). Gedurende 8 weken werden 18 patiënten 2 maal daags behandeld met clobetasolpropionaat 0.025% en 17 patiënten werden 2 maal daags behandeld met clobetasolpropionaat 0.05% op gelbasis. Na 2 maanden reduceerde de omvang van de laesies bij 13 (87%) patiënten die behandeld waren met 0.025% clobetasol en bij 11 (73%) patiënten die behandeld waren met 0.05% clobetasol. Symptomen (pijn) verbeterden bij 14 (93%) patiënten die behandeld waren met 0.025% clobetasol en bij 13 (87%) patiënten die behandeld waren met 0.05% clobetasol. Tussen beide groepen bestond er geen significant verschil in resultaten. In beide groepen traden er geen bijwerkingen op. Follow up ontbreekt.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Clobetasolgel 0,025% en 0,05% zijn beide even effectief (reductie laesies in grootte; reductie pijn) in de behandeling van OLP. <i>B Carbone 2009</i>
-----------------	--

Clobetasol vs triamcinolonacetonide

Rödström et al. vergeleken in een dubbelblind onderzoek clobetasolpropionaat met triamcinolonacetonide bij atrofische of erosieve OLP (Rödström, 1994). Gedurende 9 weken werden 20 patiënten 1-2 maal daags topicaal behandeld met clobetasolpropionaat 0.05% in Orabase en 20 patiënten werden 1-2 maal daags behandeld met triamcinolonacetonide 0.1% in Orabase. Na een behandeling van 3 weken bleek clobetasolpropionaat significant ($p < 0.05$) meer effectief dan triamcinolonacetonide in het reduceren van de omvang van de laesies. Na 6 en 9 weken was dit verschil niet meer significant. Ook bleek clobetasolpropionaat vanaf 3 tot 9 weken significant ($p < 0.01$) meer effectief in het reduceren van de pijn, dan de behandeling met triamcinolonacetonide. In deze studie ontbreekt een follow up van deze resultaten; het is de vraag of de gevonden

verschillen klinisch relevant zijn.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Clobetasol 0,05% in orabase en triamcinolonacetonide 0,1% zijn even effectief (reductie laesies in grootte) bij de behandeling van atrofische of erosieve OLP. Er zijn aanwijzingen dat clobetasol meer pijnreductie geeft. <i>B Rödström 2009</i>
-----------------	---

Clobetasol + miconazol

Daarnaast kwam er in de literatuurselectie één artikel voor waarin het effect van miconazol als aanvulling op een behandeling met clobetasol werd geëvalueerd (Lodi, 2007). Lodi et al vergeleken dubbelblind clobetasolpropionaat met en zonder additionele behandeling met miconazol op de uitbreiding van de laesies en de pijn bij patiënten met OLP (Lodi, 2007). Van 30 geïncludeerde patiënten werden 18 patiënten 2 maal daags topicaal behandeld met clobetasolpropionaat gel en 1 maal daags met miconazol 2% gel. De overige 17 patiënten werden 2 maal daags behandeld met clobetasolpropionaat gel en 1 maal daags met een placebo gel. Beide groepen toonden binnen 3 weken een significante reductie in de omvang van de orale laesies en in de pijnscores. Van de patiënten die behandeld waren met clobetasolpropionaat gel ontwikkelden 5 patiënten een orale candida-infectie.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Toevoeging van miconazol 2% aan de behandeling met clobetasolpropionaat is effectief in het voorkomen van een candida-infectie maar heeft geen significante invloed op de reductie van het aantal orale laesies en de pijnscore bij patiënten met OLP. <i>B Lodi 2007</i>
-----------------	--

Clobetasol + gebits- en mondverzorgingsprogramma

Guiglia et al. onderzochten het effect van een gebits- en mondverzorgingsprogramma als aanvulling op een lokale behandeling met clobetasolpropionaat in het reduceren van chronische desquamatieve gingivitis bij OLP (Guiglia, 2007). Gedurende 30 dagen volgden 30 patiënten naast een lokale behandeling met clobetasol-17 propionaat, een gebits- en mondverzorgingsprogramma. Daarnaast gebruikten ze gedurende 1 week 2 maal daags alcoholvrije chloorhexidine mondspoeling. Na 3 maanden was er sprake van een significante ($p < 0.0001$) reductie in zowel de plaque-index (-31.2%) als in het aantal gingiva locaties waarbij bloedingen optraden na het sonderen (-22,94 %; OR (95% CI): 2.633 (2.2685-3.0561)). Deze studie is van een beperkte omvang en een controlegroep ontbreekt.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Een combinatie van clobetasol-17 propionaat, een intensief gebits- en mondverzorgingsprogramma en alcoholvrije chloorhexidine mondspoeling 2x daags geeft bij OLP significant minder plaquevorming en tandvleesbloedingen. <i>C Guiglia 2007</i>
-----------------	---

Clobetasol vs mesalazine

Sardella et al. vergeleken in een vergelijkend onderzoek 5-aminosalicylzuur(mesalazine) lokaal met clobetasolpropionaat lokaal bij OLP (Sardella, 1998). Gedurende 4 weken werden 11 patiënten behandeld met mesalazine 5% gel en 14 patiënten met clobetasolpropionaat zalf 0.05%. Een complete reductie in de pijn ontstond bij 54.5% van de patiënten uit de mesalazine groep en bij 57% van de patiënten uit de clobetasol groep. Bij 5 van de 6 patiënten uit de mesalazine groep met een complete reductie in de pijn trad ook een verbetering van de laesies op. Tussen beide groepen bestond geen significant verschil in resultaten. In dit onderzoek is het effect van beide behandelingen op de klinische respons (omvang van de laesies) niet geëvalueerd en een follow up ontbreekt.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Mesalazine 5% gel en clobetasolpropionaat zalf 0.05% geven beide na 4 weken een pijnreductie van circa 50% bij OLP. <i>B Sardella 1998</i>
-----------------	---

Fluocinolonacetonide

Er zijn twee studies gevonden over fluocinolonacetonide bij OLP (Thongprasom,2003; Buajeeb, 2000).

Thongprasom et al. vergeleken fluocinolonacetonide in een oplossing versus een zalf bij OLP (Thongprasom, 2003). In totaal werden 97 patiënten behandeld met fluocinolonacetonide 0.1% oplossing of met fluocinolonacetonide zalf 0.1% totdat de orale laesie volledig in remissie was. Na 6 maanden reageerden circa 47 patiënten matig op 1 van deze 2 behandelingsvormen en werden zij ondergebracht in een 3^e onderzoeksgroep die behandeld werd met de 0.1% fluocinolonacetonide oplossing of fluocinolonacetonide zalf. Na 2 jaar trad een complete remissie op in de omvang van de laesies bij 77.3% van de patiënten die behandeld waren met de fluocinolonacetonide zalf, bij 21.4% van de patiënten die behandeld waren met de fluocinolonacetonide oplossing. Het verschil tussen deze groepen is significant ($p < 0.05$). Tussen de groepen bestond geen significant verschil in de frequentie waarmee candida infecties optraden.

Buajeeb et al. onderzochten het verschil in effectiviteit tussen fluocinolonacetonide 0.1% in carbapol 1% gel en carbapol 0.05% gel, en fluocinolonacetonide 0.1% in Orabase bij atrofische of erosieve OLP (Buajeeb,2000). Gedurende 4 weken werden 15 patiënten behandeld met fluocinolonacetonide 0.1% in carbapol 1% gel, 15 patiënten werden behandeld met fluocinolonacetonide 0.1% in carbapol 0.05% gel en 18 patiënten werden behandeld met fluocinolonacetonide 0.1% in Orabase. Na 4 weken nam de ernst van de laesies met gemiddeld 50% af bij patiënten die behandeld waren met fluocinolonacetonide 0.1% gel (in carbapol 1%) en fluocinolonacetonide 0.1% in Orabase. Bij patiënten die behandeld waren met fluocinolonacetonide 0.1% gel (in carbapol 0.05%), reduceerde de ernst van de laesies met gemiddeld met 44.8%. Tussen deze groepen bestond geen significant verschil in resultaten. Tevens trad er na 4 weken in alle groepen een verlichting van de pijn op.

Conclusie

<i>Niveau 2</i>	Fluocinolonacetonide oplossingen, zalf en gel zijn effectief (pijnreductie en reductie van grootte en ernst van laesies) bij de behandeling van OLP, zonder significante verschillen onderling. <i>B Thongprasom 2003, Buajeeb 2000</i>
-----------------	--

Fluocinolonacetonide vs triamcinolonacetonide

Thongprasom et al. vergeleken fluocinolonacetonide met triamcinolonacetonide bij atrofische en erosieve OLP (Thongprasom, 1992). Gedurende 4 weken werden 20 patiënten behandeld met fluocinolonacetonide 0.1% in Orabase en 20 patiënten met triamcinolonacetonide 0.1% in Orabase. Na 4 weken trad bij 13 van de 19 patiënten uit de fluocinolonacetonide groep en bij 8 van de 19 patiënten uit de triamcinolonacetonide groep een complete remissie op in de omvang van de laesies. Het verschil tussen beide groepen was statistisch significant ($p < 0.05$).

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Er zijn aanwijzingen dat fluocinolonacetonide 0.1% in Orabase meer complete remissie van atrofische en erosieve OLP laesies geeft dan triamcinolonacetonide 0.1%, na 4 weken behandeling. <i>B Thongprasom 1992</i>
-----------------	--

Fluocinonide

Voûte et al. vergeleken fluocinonide 0.025% zalf met een placebo zalf bij erosieve, atrofische of reticulair OLP (Voûte, 1993). Gedurende 9 weken werden 20 patiënten 6 maal daags behandeld met fluocinonide 0.025% zalf en 20 patiënten met een placebo zalf. Na 9 weken toonden 4

patiënten (20%) een complete remissie van de laesies en 12 patiënten (60%) een partiële tot goede reductie in de omvang van de laesies. In de placebogroep werd een partiële tot goede respons bij 6 patiënten (30%) gerapporteerd en 70% van de patiënten reageerden niet met een afname in de laesies. Tussen beide groepen was het verschil in resultaten significant ($p < 0.01$).

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Topicale behandeling gedurende 9 weken met fluocinonide 0,025% zalf is significant effectiever dan placebo bij patiënten met OLP. <i>B Voûte 1993</i>
-----------------	--

Mometasonfuroaat

Aguirre et al. evalueerden de effectiviteit van mometasonfuroaat bij OLP (Aguirre, 2004). In deze studie kregen 49 patiënten 3 maal daags een behandeling met mometasonfuroaat 0.1% mondspoeling. Binnen 2 weken trad er een klinische respons op. Na 30 dagen bleek mometasonfuroaat een significante reductie in pijn en in de omvang van de erythemateuze en ulceratieve laesies te veroorzaken. Als enige bijwerking werd bij 6 patiënten een candida-infectie gerapporteerd. Om aan deze resultaten conclusies te kunnen verbinden, is meer gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek nodig, meteen goede follow up, naar o.a. de effectiviteit van verschillende concentraties mometasonfuroaat en het verschil in effectiviteit met andere corticosteroiden.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Mometasonfuroaat 0,1 % mondspoeling is mogelijk een effectieve behandeling voor OLP. <i>C Aguirre 2004</i>
-----------------	---

Overwegingen

- Mondspoeling wordt over het algemeen goed verdragen. Dit komt waarschijnlijk de therapietrouw ten goede
- Het doorslikken van mondspoeling geeft potentieel een systemisch effect
- Er bestaat een risico op het ontwikkelen van een candida-infectie bij langdurig gebruik
- Bij laesies in de mond gebruik van spray overwegen.

Calcineurineremmers

Locaal pimecrolimus

Er zijn 3 placebogecontroleerde onderzoeken gevonden over pimecrolimus bij OLP (Passeron, 2007; Voltz, 2008; Swift, 2005). Passeron et al. behandelden 6 patiënten met orale erosieve LP 2 maal daags met pimecrolimus crème 1% en 6 patiënten met een placebo crème (Passeron, 2007). Er werd een gemiddelde totale score berekend, gebaseerd op de reductie van het aantal orale laesies en de pijnscore. Na 4 weken bleek de gemiddelde score in de pimecrolimusgroep afgenomen te zijn met een waarde van 3.5 ($p=0.04$) en in de placebogroep met een waarde van 1.34 ($p=0.22$). Na het staken van de behandeling traden snel recidieven op (gemiddeld binnen 1 maand). Verhoogde pimecrolimus bloedspiegels kwamen voor, maar behalve een lokale branderige sensatie werden er geen bijwerkingen gerapporteerd (Bewijs B).

Voltz et al. verkregen nagenoeg dezelfde resultaten (Voltz, 2008). Na een zelfde behandelingsprotocol was de klinisch samengestelde score (bestaande uit zowel mucosale erosies en pijnscores), in de pimecrolimusgroep in tegenstelling tot de placebogroep significant ($p < 0.05$) verminderd. Na 4 weken trad bij 7 patiënten een complete remissie en na 8 weken bij alle 10 patiënten die behandeld waren met pimecrolimus. In de placebogroep werd dit effect na 4 weken bij 2 patiënten gerapporteerd. Van de patiënten uit de pimecrolimusgroep behield 83% na een follow-up van 8 weken een remissie van de laesies. Bij 5 patiënten werd een pimecrolimus bloedspiegel gedetecteerd welke in alle gevallen niet hoger was dan 4 ng/ml. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

Swift et al. bereikten na een identiek behandelingsprotocol overeenkomstige resultaten (Swift, 2005). De 10 patiënten die behandeld werden met 1% pimecrolimus crème, toonden in tegenstelling

tot de placebogroep na 4 weken een significante reductie in de grootte van de ulceratieve en erythemateuze laesies en in de pijnscores. Opmerkelijk was het feit dat er in beide groepen sprake was van een toename in de grootte van de reticulair laesies. Een toename die uitsluitend in de placebogroep significant was.

Scheer et al. onderzochten de effectiviteit en veiligheid van pimecrolimus crème 1% bij 5 patiënten met OLP (Scheer, 2006). De patiënten werden 2 maal daags behandeld met pimecrolimus crème 1%. Na een behandelingsduur van 4 weken toonden alle laesies een reductie in de ontstekingsactiviteit (erytheem en een branderig gevoel) en de pijnscores reduceerden gemiddeld met een waarde van 68% ($p < 0.05$). Bijwerkingen werden niet gerapporteerd. Na 6 weken waren er in alle gevallen nog wel reticulair slijmvliesveranderingen zichtbaar. In dit onderzoek is er sprake van een kleine groep patiënten en een controlegroep ontbreekt (Bewijs C).

Conclusie

<i>Niveau 2</i>	<p>Topicale behandeling met pimecrolimus crème 1% geeft bij OLP een significante reductie in de omvang van de laesies. De duur van remissie varieert tussen circa 1 en 3 maanden.</p> <p><i>B Passeron 2007; Voltz 2008; Swift 2005; C Scheer 2006</i></p>
-----------------	--

Pimecrolimus vs triamcinolonacetonide

Gorouhi et al. vergeleken in gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 40 patiënten met OLP de effectiviteit van pimecrolimus met triamcinolonacetonide in de behandeling van (Gorouhi, 2007). Twintig patiënten werden gedurende 2 maanden, 4 maal daags behandeld met pimecrolimus crème 1% en 20 patiënten 4 maal daags met triamcinolonacetonide 0,1% zalf. Tijdens de verschillende evaluatiemomenten toonden beide groepen een significante verbetering in de klinische score (reductie in de grootte van de laesies), de VAS-score pijn en de Oral Health Impact Profile score (een maat voor de kwaliteit van leven). Na het beëindigen van de studie bleek tussen de pimecrolimus en triamcinolonacetonide groep geen significant verschil te bestaan in respectievelijk de VAS-score (-9.8 ± 11.3 vs -8.4 ± 18.3 , $p = .70$), de Oral Health Impact Profile score (-1.5 ± 2.6 vs -1.6 ± 2.1 , $P = .38$), en in de klinische score (-0.7 ± 0.6 vs -0.8 ± 0.7 , $P = .86$). Bij 2 patiënten uit de pimecrolimus groep trad als bijwerking een lokaal branderig gevoel op. In dit onderzoek zijn geen lange termijn effecten (na stoppen van de behandeling) bekend (Bewijs B).

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	<p>Pimecrolimus is in vergelijking met triamcinolonacetonide bij OLP even effectief (reductie pijnscore en klinische score en bevorderen kwaliteit van leven).</p> <p><i>B Gorouhi 2007</i></p>
-----------------	---

Tacrolimus

Er zijn 4 niet-placebogecontroleerde studies gevonden over tacrolimus (Kaliakatsou, 2002; Morrison, 2002; Lozada, 2006; Olivier, 2002). Kaliakatsou et al. onderzochten de effectiviteit van tacrolimus 0.1% lokaal bij 17 patiënten met (therapieresistente) erosieve of ulceratieve OLP (Kaliakatsou, 2002).

Gedurende 8 weken werden zij 2 maal daags behandeld. Na 8 weken bleken de laesies significant verbeterd. De omvang van de erosieve of ulceratieve laesies nam gemiddeld met 73.3% af. De VAS-score reduceerde gemiddeld met 72.1%, de McGill-pijn-score met 63% en de Orale Health Impact Profile-score (een maat voor de kwaliteit van leven) met 54.7%. Milde bijwerkingen traden frequent op en binnen 2 tot 15 weken na het stoppen van de behandeling traden bij 13 patiënten recidieven op (Bewijs C).

Morrison et al. verkregen soortgelijke resultaten (Morrison, 2002) bij 6 patiënten met therapieresistente OLP, via een vergelijkbaar behandelingsprotocol, waarin zij gedurende 3 maanden behandeld werden met tacrolimus zalf 0.1%. Na 3 maanden bleek er bij alle patiënten sprake te zijn van een substantiële reductie in de ernst van de laesies (gemiddeld een reductie van 55%) en in de pijnscores (gemiddeld 56%). In tegenstelling tot de vorige studieresultaten werden er

geen bijwerkingen gemeld (Bewijs C).

Lozada et al. bevestigden deze bevindingen. Zij vergeleken de effectiviteit en veiligheid van tacrolimus 0.1% in Orabase bij 7 patiënten met OLP en bij 3 patiënten met orale lichenoïde laesies (OLL) (Lozada, 2006). Patiënten werden 3 maal daags behandeld en na 2 weken reduceerde de omvang van de laesies met gemiddeld 65.2% ($p < 0.001$) en de pijnscore nam gemiddeld met 77% af ($p < 0.001$). Deze respons hield bij de meeste patiënten tijdens de 2 weken durende follow-up aan. Behalve hoofdpijn en een branderig gevoel, traden geen andere bijwerkingen op (Bewijs C).

Olivier et al. onderzochten de effectiviteit van een tacrolimus-oplossing bij patiënten met erosieve OLP (Olivier, 2002). Gedurende 6 maanden werden 8 patiënten behandeld met een tacrolimus mondspoeling (0.1 mg per 100 ml). Na 4 maanden reduceerde de omvang van de laesies met gemiddeld met 65% en na 6 maanden met 51%. Na 9 maanden traden bij 6 patiënten recidieven op. Alhoewel de resultaten van deze 4 studies demonstreren dat een topicale behandeling met tacrolimus effectief is bij OLP, dienen deze resultaten met enige terughoudendheid geïnterpreteerd te worden. In al deze studies is er sprake van een zeer klein aantal geïnccludeerde patiënten en er ontbreekt een groep waarmee de behandelde groep is vergeleken.

Conclusie

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat topicale behandeling met tacrolimus zalf of mondspoeling effectief is bij de behandeling van OLP. <i>C Kaliakatsou, 2002; Morrison, 2002; Lozada, 2006; Olivier, 2002</i>
----------	---

Tacrolimus vs corticosteroiden

Laeijendecker et al. vergeleken het effect van tacrolimus lokaal bij OLP met triamcinolonacetonide, bij patiënten met erosieve, atrofische en hyperkeratotische OLP (Laeijendecker, 2006). In totaal werden 20 patiënten gedurende 6 weken, 4 maal daags behandeld met tacrolimus zalf 0.1% en 20 patiënten werden behandeld met triamcinolonacetonide zalf 0.1%. In de tacrolimus groep ontstond er bij 6 patiënten een totale reductie in de omvang van de laesies en bij 12 patiënten een partiële reductie. In de triamcinolonacetonide groep trad dit bij respectievelijk 2 en 7 patiënten op. De overige patiënten rapporteerden geen verbetering. Bij 13 patiënten uit de tacrolimusgroep en bij 7 patiënten uit de triamcinolonacetonide groep traden binnen 3 tot 9 weken na het stoppen van de behandeling recidieven op. Uit deze resultaten kan worden afgeleid dat een topicale behandeling met tacrolimus 0.1% een betere reductie veroorzaakt in de omvang van de laesies dan een behandeling met triamcinolonacetonide 0.1%, bij patiënten met OLP. In het artikel wordt niet beschreven of het verschil tussen beide groepen significant is. Ook is onbekend of er sprake was van blinding en in het artikel is de beschrijving van het soort bijwerkingen (die in beide groepen frequent voorkomen) niet volledig (Bewijs B).

Na de literatuursearch en literatuurselectie bleven er 2 gerandomiseerde dubbelblinde studies over waarin de effectiviteit tussen tacrolimus en clobetasol in de behandeling van OLP werd vergeleken (Corrocher, 2008; Rafar, 2008). In 2008 behandelden Corrocher et al. in totaal 16 patiënten, 4 maal daags met tacrolimus zalf 0.1% en 16 patiënten 4 maal daags met clobetasol zalf 0.05% (Corrocher, 2008). Na 4 weken bleek tacrolimus significant meer effectief dan clobetasol in de behandeling van OLP. Bij 56.3% van de patiënten uit de tacrolimusgroep en bij geen enkele patiënt uit de clobetasolgroep trad een complete remissie op. Een complete reductie in de pijnscore ontstond bij 68.8% van de patiënten uit de tacrolimusgroep en bij 6.3% van de patiënten uit de clobetasolgroep. Bijwerkingen werden niet gerapporteerd (Bewijs B).

Deze resultaten zijn tegenstrijdig met de uitkomsten van het onderzoek van Rafar et al. uit 2008 (Rafar, 2008). In deze studie werden volgens een soortgelijk behandelingsprotocol in beide groepen 15 patiënten behandeld met tacrolimus dan wel clobetasol. Na 6 weken bleek tussen beide groepen geen verschil te bestaan in de gemiddelde grootte van de laesies en de pijnscores. (Bewijs B).

Conclusie

Niveau 3	Tacrolimus 0.1% is bij OLP even effectief als de lokale corticosteroiden triamcinolon (TAC) en clobetasolpropionaat. Er kan geen conclusie worden getrokken over een eventuele meerwaarde van een van beide producten.
----------	--

Overwegingen

- Ciclosporine oplossing wordt door weinig artsen voorgeschreven, omdat het moeilijk te bereiden is
- De resultaten in de studies met lokaal pimecrolimus zijn gebaseerd op kleine patiëntaantallen; de doseringen die in de studies zijn gebruikt wisselen.

Lokaal retinoiden

(Iso)tretinoïne

Er zijn 3 placebogecontroleerde studies gevonden over isotretinoïne bij OLP (Piatelli, 2007; Scardina, 2006; Giustina 1986). Piatelli et al. verrichtten een dubbelblind vergelijkend onderzoek bij 10 patiënten gedurende 4 maanden 3 maal daags met isotretinoïne gel 0.1% en 10 andere patiënten werden behandeld met een placebo (Piatelli, 2007). Na 4 maanden toonden de patiënten uit de isotretinoïnegroep een significante verbetering in de omvang van de orale laesies en bij de patiënten uit de placebogroep bleef de grootte van de laesies na 4 maanden onveranderd. De patiënten uit de placebogroep die alsnog behandeld werden met isotretinoïne, toonden na 8 maanden een reductie in de grootte van de laesies.

Scardina et al. onderzochten de effectiviteit van isotretinoïne in 2 verschillende concentraties namelijk 0.18% en 0.05% bij atrofische of erosieve OLP (Scardina, 2006). Gedurende 3 maanden werden in totaal 35 patiënten 2 maal daags topicaal behandeld met isotretinoïne 0.18% gazen en 35 patiënten werden op dezelfde wijze behandeld met isotretinoïne 0.05%. Na 3 maanden bleek bij 26 patiënten uit de isotretinoïne 0.18% groep en bij 9 patiënten uit de isotretinoïne 0.05% groep, een complete remissie en complete reductie van de pijnscores tot stand gekomen te zijn. Het verschil tussen beide groepen is significant. Patiënten met reticulair OLP toonden klinisch of histologisch geen verbetering. Na een follow up van 10 jaar bleken 17 van de 19 patiënten een complete remissie te behouden. De studie kent een goede opzet, er is echter sprake van veel uitval in de follow up. Het is niet bekend waarom van veel patiënten geen follow up data beschikbaar zijn; selectieve uitval is hierdoor goed mogelijk. In de studie van Giustina werden 22 patiënten gerandomiseerd; echter alleen de 12 symptomatische patiënten werden maar geanalyseerd (6 behandeling; 6 placebo). De behandeling bestond uit 0,1 % isotretinoïne gel 2dd gedurende 8 weken versus placebo gel. Alle patiënten met isotretinoïne verbeterden. In de placebogroep was dit 4 van de 6.

In de Cochrane review is de studie van Giustina gepoold met de onderstaande studie van Boisnic 1994. Er werd een statisch significante verbetering gezien, die bleef bestaan na een random-effect analyse (OR= 8,32, 95% BI 1,81 to 38,23).

Er zijn 2 placebogecontroleerde onderzoeken gevonden waarin de effectiviteit van tretinoïne bij OLP werd onderzocht (Sloberg, 1979; Boisnic 1994).

In de eerste studie werden 23 patiënten gedurende 2 maanden 4 maal daags behandeld met tretinoïne 0.1% in Orabase en 15 patiënten werden 4 maal daags behandeld met een placebo zalf. In totaal verbeterde 70% van de atrofische of erosieve laesies uit de tretinoïnegroep en 28% van laesies uit de placebogroep. Daarnaast verbeterde 73% van de reticulair laesies bij de patiënten uit de tretinoïnegroep en 7% van de laesies uit de placebogroep. Na een follow up van 5 maanden, recidiveerden 27% van de laesies uit de tretinoïnegroep en 40% van de laesies uit de placebogroep. Milde bijwerkingen werden gerapporteerd. In deze studie wordt niet duidelijk beschreven bij hoeveel patiënten bijwerkingen gerapporteerd werden en of het hier een gerandomiseerd onderzoek betreft.

In de tweede studie van Boisnic werden 10 patiënten met non-erosieve OLP behandeld met tretinoïne 0.1% versus 10 met placebo. Na 4 maanden waren 9 patiënten verbeterd of in remissie in de tretinoïnegroep versus 4 in de placebogroep op een 4-puntsschaal (verslechterd, stabiel, verbeterd, volledige remissie).

Conclusie

<i>Niveau 2</i>	Behandeling met 2dd isotretinoïne 0,18%, 3dd isotretinoïne 0,1% of 2dd isotretinoïne 0,05% resulteert bij OLP in een reductie van de omvang en ernst
-----------------	--

	van laesies en een vermindering van pijn na 3 tot 4 maanden. Dit effect lijkt dosisafhankelijk te zijn. <i>B Piatelli 2007, Scardina 2006</i>
<i>Niveau 2</i>	Alle subtypen OLP verbeteren significant meer (70-73% vs. 7-28% en 9/10 vs. 4/10) na behandeling met tretinoïne 0,1% in Orabase vergeleken met placebo. <i>B Sloberg 1979; Boisnic 1994</i>

Tretinoïne vs. betamethason

Kar et al. vergeleken bij patiënten met erosieve, atrofische of reticulair OLP het effect van topische behandeling met tretinoïne met betamethason dipropionaat (Kar, 1996). Gedurende 2 maanden werden 16 patiënten 2 maal daags behandeld met tretinoïne 0.05% en 15 patiënten werden 2 maal daags behandeld met betamethason dipropionaat 0.05%. De orale laesies reduceerden gemiddeld met 71% en 42% bij patiënten die respectievelijk behandeld waren met tretinoïne en betamethason dipropionaat. Dit verschil tussen beide groepen is statistisch significant. Bij 14 van de 16 patiënten uit de tretinoïne groep verbeterden de subjectieve klachten (pijn en ongemak) aanzienlijk. Het onderzoek wordt vrij summier beschreven en er zijn geen lange termijn effecten bekend. Daarmee moet bij de interpretatie van de resultaten van deze studie rekening worden gehouden.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Tretinoïne 0.1% is bij OLP mogelijk op zijn minst even effectief als betamethason. <i>B Kar 1996</i>
-----------------	---

Retinoïnezuur vs fluocinolonacetonide

In 1997 vergeleken Buajeeb et al. de effectiviteit van retinoïnezuur met fluocinolonacetonide bij patiënten met atrofische en erosieve OLP (Buajeeb, 1997). Gedurende 4 weken werden 15 patiënten 4 maal daags behandeld met retinoïnezuur 0.05% in Orabase en 18 patiënten werden 4 maal daags behandeld met fluocinolonacetonide 0.1% in Orabase. In de retinoïnegroep trad gemiddeld een reductie op van 17.25% in de omvang van de laesies en bij patiënten uit de fluocinolonacetonidegroep was dit gemiddeld 50%. Dit verschil tussen beide groepen is statistisch significant. Dit onderzoek kent een goede studieopzet, maar een duidelijke beschrijving van de resultaten van de pijnscores ontbreekt. Ook zijn de lange termijn effecten van beide medicijnen niet onderzocht.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Retinoïnezuur is in vergelijking met fluocinolonacetonide mogelijk minder effectief in het verbeteren van atrofische en erosieve OLP (verminderen omvang laesies). <i>B Buajeeb 1997</i>
-----------------	---

Overwegingen

Retinoïnezuur geeft potentieel veel bijwerkingen.

Overige lokale behandelingen

Hyaluronzuur

Nolan et al. onderzochten in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde opzet het effect van het glycosaminoglycaan hyaluronzuur bij OLP (Nolan, 2009). In totaal participeerden 124 patiënten met erosieve, atrofische of ulceratieve OLP in dit onderzoek. Gedurende 4 weken werden 62 patiënten 4-5 maal daags behandeld met hyaluronzuur 0.2% orale gel en de overige patiënten werden behandeld met een placebo gel. De topische behandeling met hyaluronzuur veroorzaakte in vergelijking met de placebo een significante reductie ($p < 0.05$) in pijn en in de grootte van de erosieve/ulceratieve laesies ($p < 0.05$). Een topische behandeling met hyaluronzuur lijkt een gunstige

aanvulling te zijn in de behandeling van erosieve OLP. Dit onderzoek kent een goede studieopzet met een groot aantal geïncludeerde patiënten, maar eventuele bijwerkingen worden niet beschreven en lange termijn effecten (na het stoppen van de behandeling) zijn niet bekend (Bewijs B).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat topicale behandeling met hyaluronzuur gel effectiever is dan placebo bij de behandeling van erosieve OLP. <i>B Nolan 2009</i>
----------	---

Overwegingen

Hyaluronzuur heeft potentieel veel bijwerkingen.

Lokaal ciclosporine

Er zijn 6 studies gevonden over lokaal ciclosporine bij OLP (Gaeta, 1994; Eisen, 1990; Harpenau, 1995; Epstein, 1996; Voute, 1994; Eisen, 1990).

Gaeta et al. vergeleken de effectiviteit van ciclosporine versus placebo bij de behandeling van therapieresistente OLP (Gaeta, 1994). Gedurende 10 weken werden 10 patiënten 3 maal daags topicaal behandeld met 16 mg ciclosporine in een bioadhesieve gel en 10 patiënten werden volgens hetzelfde protocol behandeld met een placebo. Na 10 weken trad bij 5 patiënten uit de ciclosporinegroep een complete reductie op in de omvang van de laesies. Bij 4 patiënten reduceerde de omvang van de orale laesies met minimaal 50%. Bij geen enkele patiënt uit de placebogroep werd een klinische remissie geobserveerd. Bij 2 patiënten uit de placebogroep trad een vermindering op in de ervaren branderige sensatie. De lage dosering van ciclosporine (48 mg/dag) en de goede lokale absorptie zonder bijwerkingen, suggereert dat deze bioadhesieve gel een alternatief kan zijn in de behandeling van OLP (Bewijs B).

Eisen et al. verkregen nagenoeg dezelfde resultaten (Eisen, 1990). Bij patiënten die behandeld werden met ciclosporine (100 mg/ml) oplossing trad een significante verbetering op van het erytheem, de erosies en de pijn. Bij patiënten die behandeld werden met de placebo oplossing trad geen of een minimale verbetering op. Nadat deze patiënten alsnog met ciclosporine behandeld werden, trad een vergelijkbaar effect op als in de ciclosporinegroep (Bewijs B).

In een ander placebo gecontroleerd onderzoek van Harpenau et al. worden deze resultaten bevestigd (Harpenau, 1995). Onder 7 patiënten die behandeld waren met een ciclosporine-oplossing (500 mg/dag) trad een significante reductie op in de grootte van de laesies en in de pijnscores. Bij de 7 patiënten uit de placebogroep trad een minimale reductie op in de omvang van de laesies en patiënten rapporteerden onveranderde of toegenomen pijnscores. (Bewijs B).

Twee van de drie bovenstaande studies (Eisen 1990; Harpenau 1995) werden gepoold wat betreft de symptomatische uitkomst in het Cochrane review. De verbeteringen waren statistisch significant voor de individuele studies en de gepoolde analyse (OR = 33,91, 95% BI 8,66 to 132,76). De studies werden ook gepoold met betrekking tot de door de arts geconstateerde verschijnselen en lieten vergelijkbare cijfers zien. (OR = 28,93, 95% BI 9,91 to 84,45).

Drie niet placebo gecontroleerde studies beschreven de effectiviteit van ciclosporine in de behandeling van OLP (Epstein, 1996; Voute 1994; Eisen 1990).

Epstein et al. gaven ciclosporine met benzocaïne (een adhesief hydroxypropyl cellulose zalf) aan 18 patiënten met therapieresistente orale lichenoidale laesies (Epstein, 1996). De laesies verbeterden niet na een systemische (prednison en ciclosporine) of topicale behandeling met corticosteroiden. Bij 14 patiënten was er sprake van een persisterende idiopathische vorm van LP en 4 patiënten presenteerden met lichenoidale orale *graft-versus host* laesies (GVHD). Gedurende 4 weken werden patiënten 4 maal daags topicaal behandeld met ciclosporine in benzocaïne 0,5 mg/ml. Bij 7 van de 14 patiënten met persisterende OLP werd er een partiële reductie waargenomen in de (klinische) symptomen. (Bewijs C).

Voute et al. gingen na wat het effect was van ciclosporine A lokaal bij 9 patiënten bij wie eerdere behandelingen met topicale en systemische corticosteroiden niet succesvol waren geweest

(Voûte,1994). Bij 4 patiënten reduceerden de laesies en de pijn met minder dan 50% en bij de overige 5 patiënten trad geen verandering of juist een toename op (Bewijs C).

De resultaten van het onderzoek van Eisen et al. zijn iets rooskleuriger (Eisen, 1990). In deze studie werden 6 patiënten 3 maal daags behandeld met een ciclosporine-oplossing. Na 8 weken verbeterden de gemiddelde erosie- en VAS-scores significant ($p < 0.05$) met respectievelijk 95%, 59% en 96% (Bewijs C).

Conclusie

Niveau 2	<p>Lokale aangebrachte ciclosporine oplossingen in wisselende doseringen (48-1500 mg/dg) zijn bij OLP duidelijk effectiever dan placebo bij het reduceren van pijn en laesies.</p> <p><i>B Eisen 1990, Gaeta 1994, Harpenau 1995</i></p>
Niveau 3	<p>Therapieresistente laesies laten na behandeling met topicaal ciclosporine in circa 50% van de gevallen van OLP een partiële reductie zien.</p> <p><i>C Epstein 1996, Voûte 1994</i></p>

Ciclosporine vs. corticosteroïden

Uit de literatuurselectie kwamen 6 artikelen naar voren waarin de behandeling van ciclosporine werd vergeleken met een behandeling met corticosteroïden (Conrotto 2006, Meissner 1992; Yoke, 2006; Thongprasom, 2007; Sheg, 1994; López, 1995). In 1992 verscheen het artikel van Meissner et al. waarin een behandeling met ciclosporine zalf werd vergeleken met een topicale corticosteroïden behandeling (Meissner, 1992).

In een prospectieve gerandomiseerde studie werden 20 patiënten met erosieve of atrofische OLP, 3 maal daags topicaal behandeld met ciclosporine A (25 mg/g) of een corticosteroïden zalf. Beide groepen toonden na 3 weken een reductie in de omvang van de erosieve of atrofische laesies. Na 2 en 3 weken toonde een behandeling met ciclosporine A betere resultaten. De resultaten van dit onderzoek dienen met enige terughoudendheid geïnterpreteerd te worden. Er bestaat onduidelijkheid over het type corticosteroïd dat in deze studie toegepast is en de resultaten worden daarnaast vrij summier beschreven (Bewijs B).

Yoke et al verrichtten een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, waarin zij de topicale behandeling van OLP met triamcinolonacetonide 0.1% in Orabase vergeleken met ciclosporine (100 mg/ml) oplossing (Yoke, 2006). Van de 193 geïnccludeerde patiënten werden gedurende 8 weken, 68 patiënten 3 maal daags behandeld met ciclosporine en 71 patiënten 3 maal daags met triamcinolonacetonide. Na 8 weken bleek in beide groepen sprake van een reductie in zowel de grootte van de laesies als in de VAS-score (pijn en een branderig gevoel). Deze reductie bleek groter (overigens niet significant) onder de patiënten die behandeld werden met triamcinolonactonide (Bewijs B).

Thongprasom et al. kwamen een jaar later, in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek bij 13 patiënten met OLP nagenoeg tot dezelfde conclusie (Thongprasom, 2007). Na eenzelfde behandeling toonden 3 patiënten uit de triamcinolonacetonidegroep een complete remissie en bij 3 patiënten trad een partiële remissie op. In de ciclosporinegroep trad daarentegen bij 2 patiënten een partiële remissie op en 4 patiënten rapporteerden geen verandering in de grootte van de laesies. Tussen beide groepen bestond geen significant verschil ($p > 0.01$) in resultaten (Bewijs B).

In 1994 kwamen Sheg et al. in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek tot een neutrale conclusie (Sheg, 1994). In dit onderzoek werden in totaal 6 patiënten gedurende 6 weken, 3 maal daags behandeld met een ciclosporine oplossing (100 mg/ml) en 7 patiënten werden behandeld met een triamcinolonacetonide zalf (1mg/g). Na 6 weken werd een kortdurende klinische verbetering geobserveerd in beide groepen. Bij geen enkele patiënt werd een complete remissie waargenomen. Tussen beide groepen bestond geen significant verschil in de uitkomsten. Nadat de patiënten uit de triamcinolonacetonidegroep alsnog behandeld werden met ciclosporine trad er geen klinische verbetering op. Een follow up van 1 jaar leverde op de lange termijn in beide groepen geen verbetering op (Bewijs B).

López et al. concludeerden o.b.v. een vergelijkend dubbelblind onderzoek dat ciclosporine een

alternatief kan zijn in de behandeling van therapieresistente erythemateuze OLP (López, 1995). Zij behandelden twee groepen van 10 patiënten gedurende 8 weken, 3 maal daags met 5 ml ciclosporine oplossing 10% versus 3 maal daags met triamcinolonacetonide oplossing 0.1%. Na 8 weken nam de omvang van de erosieve laesies met gemiddeld 81% en 62% af bij patiënten uit respectievelijk de ciclosporine en de triamcinolonacetonide groep. De erythemateuze laesies reduceerden gemiddeld met 78% en 62% bij patiënten die behandeld waren met respectievelijk ciclosporine en triamcinolonacetonide. Ook de symptomen (pijnscore) namen in beide groepen af. In deze studie ontbreekt een omschrijving van de eventuele bijwerkingen.

In een dubbelblind gerandomiseerde gecontroleerde studie onderzochten Conrotto et al. de effectiviteit van clobetasol en ciclosporine lokaal bij atrofische of erosieve OLP (Conrotto, 2006). Patiënten werden gedurende 2 maanden, 2 maal daags behandeld met 0.5 mg clobetasolpropionaat gel 0.025% of 13 mg ciclosporine gel 1.5%. Na 2 maanden was er bij 18 (95%) patiënten uit de clobetasolgroep en bij 13 (65%) patiënten uit de ciclosporinegroep, sprake van een totale of gedeeltelijke remissie. Het verschil tussen beide groepen bleek statistisch significant ($p < 0.05$). De symptomen uitgedrukt in een VAS-score, verbeterden bij 18 patiënten uit de clobetasol- en bij 17 patiënten uit de ciclosporinegroep. Tussen beide groepen was er geen significant verschil in de VAS-scores. Na een follow up van 2 maanden behield 33% van de patiënten uit de clobetasolgroep en 77% uit de ciclosporinegroep een remissie van hun symptomen. Ciclosporine 1.5% is in vergelijking met clobetasol 0.025% minder kosteneffectief. (Bewijs B).

Conclusie

<i>Niveau 2</i>	Lokaal aangebrachte ciclosporine oplossingen (in wisselende doseringen) zijn bij OLP vergelijkbaar effectief met betrekking tot het reduceren van pijn en laesies als lokale corticosteroïden. Klinisch significante verschillen worden in de diverse studies niet gevonden. <i>B Conrotto 2006, Meissner 1992; Yoke, 2006; Thongprasom, 2007; Sheg, 1994; López, 1995</i>
-----------------	---

Aloë vera

Choonhakarn et al. vergeleken de effectiviteit van aloë vera met een placebo bij erosieve en ulceratieve OLP (Choonhakarn, 2008). Gedurende 8 weken werden 27 patiënten 2 maal daags topicaal behandeld met aloë vera gel en 27 patiënten werden behandeld met een placebo gel. Na 8 weken reduceerde de omvang van de laesies met meer dan 50%, bij 22 patiënten (81%) uit de aloë-veragroep en bij 1 patiënt (4%) uit de placebogroep. De omvang van de laesies reduceerden compleet bij 2 (7%) patiënten uit de aloë-veragroep. Pijn verdween compleet bij 9 (33%) patiënten uit de aloë-veragroep en bij 1 (4%) patiënt uit de placebogroep. Behoudens een lokale prikkelende sensatie en jeuk traden geen andere bijwerkingen op. Volgens de resultaten van deze studie is aloë vera gel significant meer effectief dan een placebo in het reduceren van de omvang van de laesies ($p < 0.001$) en de pijn ($p < 0.005$) bij OLP. Het effect op de lange termijn is onbekend en omdat er geen andere studies zijn die dit kunnen bevestigen, dienen deze resultaten met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Conclusie

<i>Niveau 3</i>	Aloë vera gel is bij OLP significant (statistisch) effectiever dan placebo bij het reduceren van de omvang van laesies en pijn. <i>B Choonhakarn 2008</i>
-----------------	--

Thalidomide

Wu et al. (Wu, 2010) heeft 69 patiënten met erosieve orale lichen planus met thalidomide 1% pasta ($n = 37$) of dexamethason 0.043% pasta ($n = 32$) behandeld. Patiënten waarbij de erosieve laesies na 1 week verdwenen werden gevolgd op mogelijke recidieven. Patiënten die nog erosieve laesies hadden kregen nog 3 weken extra behandeling. Uitkomstmaten waren: oppervlakte van erosieve laesies, visual analogue scale (VAS) scores, recidief na 3 maanden en bijwerkingen na 1 jaar.

Na 1 week behandeling hadden beide groepen een significante reductie van erosieve laesies en VAS-score ($P < 0,001$). Complete remissie trad op bij 18 (54.5%) van de 33 patiënten die met thalidomide behandeld waren en bij 17 (56.7%) van de 30 patiënten die met dexamethason behandeld waren. De oppervlakte van erosieve laesies ($P = .420$) en VAS-scores ($P = .498$) waren vergelijkbaar voor beide groepen. Na 1 maand behandeling waren 24 patiënten in de thalidomide groep (66.7%) en 22 patiënten in de dexamethason groep (73.3%) geheel vrij van laesies. Er was geen verschil tussen beide groepen wat betreft recidieven na 3 maanden follow up. In beide groepen waren 2 patiënten die ongemak van de behandeling ondervonden.

Aanbevelingen orale lichen planus

Ter palliatie van de klachten bij orale lichen planus is het eerste middel van keuze een klasse 3 of 4 corticosteroïd. Driemaal daags bij start, onderhoud éénmaal daags voor slapen. Vanwege de beperkte bijwerkingen zal meestal gestart worden met een middel dat lokaal kan worden toegediend. Opties zijn:

- Mondpasta (eventueel in combinatie met een individueel vervaardigde bleeklepel) voor de nacht bij betrokkenheid van de gingiva
- Mondspoeling bij uitgebreide ziekte, of voorziene problemen bij het lokaal aanbrengen van zalf of pasta)
- Fluticason neusspray kan worden toegepast bij zowel lokale als multifocale afwijkingen van het mondslijmvlies

Als alternatief voor corticosteroïden kan behandeling met lokale calcineurineremmers (ciclosporine, pimecrolimus en tacrolimus) overwogen worden.

Lokale retinoïden dienen bij orale lichen planus slechts overwogen te worden als andere lokale behandelingen falen.

Hyaluronzuur heeft geen plaats bij de behandeling van orale lichen planus.

Aloë vera gel is bij orale lichen planus een mogelijk alternatief als andere reguliere therapieopties falen.

Oesofageale lichen planus (2021)

Er werd een search gedaan met de zoekwoorden oesofagus (en synoniemen daarvan) en lichen planus in Pubmed. Dit leverde 78 resultaten op. Uiteindelijk zijn er 3 studies gevonden die de lokale behandeling van patiënten met oesofageale lichen planus beschrijven (Donnellan 2011, Podby 2017, Schauer 2019). Het zijn alle drie case-series; er zijn geen vergelijkende studies over dit onderwerp beschreven.

Donnellan et al. beschreven in 2011 vijf vrouwelijke patiënten met oesofageale lichen planus en klachten van dysfagie, niet reagerend op o.a. protonpompremmers. De gemiddelde leeftijd was 58,4 (55-61) jaar en 53,6 (49-58) jaar bij aanvang van de klachten. Alle patiënten werden gedurende 6 weken behandeld met 2dd 500 µg fluticasonpropionaat (door middel van slikken in plaats van inhalatie). Er werd gedurende en bij 6 weken gevraagd naar vermindering van de symptomen en bij één patiënt werd er tevens een follow up endoscopie verricht. Eén van de vijf patiënten had geen strictuur bij endoscopie, zij had ook het kortst klachten (6 maanden, de overige vrouwen 2-5 jaar). Twee van de vijf patiënten bemerkten binnen 2 tot 4 weken vermindering van de symptomen en bij één was er sprake van volledige remissie. Eén van deze patiënten kreeg een follow-up endoscopie bij 3 maanden waarbij bleek dat de laesies (ulceratie en proximale strictuur) waren genezen. Bij de overige 2 vrouwen gaf de behandeling geen symptoomvermindering.

Podboy et al. beschrijven 40 patiënten, waarvan 32 vrouwelijk, met oesofageale LP. Tweeëndertig patiënten werden behandeld met budesonide 3 mg tweemaal daags (n=29) of éénmaal daags (n=3). Acht patiënten gebruikten fluticason, 880 µg tweemaal daags. Naast de lokale behandeling werden 6 patiënten (15%) tegelijkertijd behandeld met intralesionale corticosteroïden en kregen 3 patiënten (7,5%) tegelijkertijd systemische behandeling met prednison, methotrexaat, mycofenolaatmofetil of hydroxychloroquine. Van de patiënten die uitsluitend lokale behandeling kregen was de dysfagie score significant verminderd en gaf 62% van de patiënten aan dat de dysfagie klachten waren verdwenen. Bij start van de behandeling ondergingen alle patiënten een endoscopie. Na 3,2 maanden (mediaan) werd er een tweede endoscopie uitgevoerd. In de groep patiënten die uitsluitend met lokale corticosteroïden waren behandeld werd bij 52,8% een complete respons gezien, bij 30,8% een partiële respons en bij 15,4% geen respons.

Schauer et al. beschrijven 52 patiënten met LP die bereid waren endoscopisch onderzoek te ondergaan. Op basis van verschillende endoscopische en histologische criteria werden patiënten ingedeeld in de groepen ernstige (30,8%), milde (34,6%) of geen LP (34,6%). Tien patiënten met ernstige LP werden behandeld met 0,5 mg budesonide, 2 tot 3 keer per dag. Bij negen patiënten werd binnen 4 weken na start op endoscopisch beeld verbetering gezien.

Vanwege het niet-vergelijkende en beschrijvende karakter van de studies kunnen er geen harde uitspraken worden gedaan over de effecten van de beschreven geneesmiddelen.

Overige overwegingen

Behandeling van OLP wordt alleen aanbevolen indien de klachten van passage of pijn dit noodzakelijk maken of indien de ernst van de endoscopische slokdarm afwijkingen dit noodzakelijk maakt. Er is weinig literatuur over de behandeling van oesofageale LP en prospectieve gerandomiseerde studies ontbreken. Dit betekent dat behandeladviezen gebaseerd zijn op ervaringen in expert centra. [Podboy 2017, Schauer 2019] Het is algemeen gebruikelijk om te starten met lokale op corticosteroïden gebaseerde therapie zoals bijvoorbeeld lokale therapie met budesonide of fluticasonpropionaat.

Tijdige behandeling kan mogelijk slokdarmstenosering voorkomen. [Schauer 2019]

Budesonide wordt vaak als therapie geprefereerd vanwege het hoge first pass effect waardoor systemische bijwerkingen zoveel mogelijk worden vermeden en is budesonide geregistreerd voor lokale toepassing in het spijsverteringskanaal. [Zorginstituut Nederland, 2018]

Recent is bij budesonide naast de orale visceuze vorm (klysma vloeistof met daarin opgelost een 2 mg budesonide tablet) een orodispergeerbare zuigtablet van 1mg beschikbaar gekomen voor toepassing bij eosinofiele oesofagitis. De aanbevolen dosering budesonide (als orodispergeerbare zuigtablet) is 2dd1mg in de ochtend en avond na de maaltijd. Fluticason kan als dosis aerosol 2-3 maal daags na de maaltijd diep achter in de keel worden gebruikt. Er zijn geen studies waarop een voorkeur voor één van de boven beschreven lokale corticosteroïden kan worden uitgesproken. Het gebruik van al deze middelen bij oesofageale LP is off-label. Bovenstaande adviezen zijn gebaseerd op expert opinie.

Aanbevelingen oesofageale lichen planus

Patiënten met chronische of recidiverende oesofageale lichen planus dienen behandeld te worden met een lokaal corticosteroïd, waarbij gekozen kan worden voor budesonide of fluticason. Zie full tekst voor toedieningswijze.

Referenties

- Aguirre JM, Bagan JV, Rodriguez C, Jimenez Y, Martinez-Conde R, az de RF, et al. Efficacy of mometasone furoate microemulsion in the treatment of erosive-ulcerative oral lichen planus: pilot study. *J Oral Pathol Med* 2004 Aug;33(7):381-5
- Al-Mutairi N, El-Khalawany M. Clinicopathological characteristics of lichen planus pigmentosus and its response to tacrolimus ointment: an open label, non-randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(5): 535-40
- Anderson M, Kutzner S, Kaufman R.H. Treatment of vulvovaginal lichen planus with vaginal hydrocortisone suppositories. *Obstet Gynecol* 2002;100:359-62
- Bouloc A, Revuz J, Bagot M, Wechsler J, Natta P. KH 1060 for the treatment of lichen planus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Dermatol.* 2000 Oct; 136(10): 1272
- Buajebe W, Kraivaphan P, Poburksa C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997 Jan;83(1):21-5
- Buajebe W, Poburksa C, Kraivaphan P. Efficacy of fluocinolone acetonide gel in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000 Jan;89(1):42-5
- Byrd JA, Davis MDP, Roy MD, Rogers S. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus, response to topical tacrolimus. *Arch dermatol* 2004;140:715-720
- Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Caiazzo G, Broccoletti R, Conrotto D, et al. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2009;38:227-33
- Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *The British journal of dermatology* 2008;158:573-7
- Conrotto DC. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: A double-blind, randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2006 Jan;154(1):Jan
- Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 289-94
- Corrocher G, Di LG, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF, et al. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol* 2008 Mar;35(3):244-9
- Donnellan F, Swan MP, May, GR, Kandel G, Marcon NE, Kortan PP. Fluticasone propionate for treatment of esophageal lichen planus. A case series. *Dis Esophagus* 2011; 24: 211-4.
- Eisen D, Griffiths CEM, Ellis CN, Duell E, Voorhees JJ. Cyclosporine swish and spit improves oral lichen planus in a double-blind study. *Clin Res* 1990;38:624A
- Eisen DE. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990; 323(5)
- Epstein JB, Truelove EL. Topical cyclosporine in a bioadhesive for treatment of oral lichenoid mucosal reactions: an open label clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996 Nov;82(5):532-6
- Gaeta GM, Serpico R, Femiano F, La-Rotonda MI, Cappello B, Gombos F, et al. Cyclosporin bioadhesive gel in the topical treatment of erosive oral lichen planus. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1994;7:125-32
- Giustina TAS. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. A double-blind study. *Archives of Dermatology* 1986;122(5):1986
- Glade CP, Van Der Vleuten CJ, van Erp PE, De Jong EM, van de Kerkhof PC. The epidermis of chronic idiopathic lichen planus during topical treatment with the vitamin D3 analogue KH 1060. *Clin Exp Dermatol.* 1998; 23(1): 14-8
- Gorouhi F, Solhpour A, Beitollahi JM, Afshar S, Davari P, Hashemi P, et al. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;57:806-13
- Greenspan JS, Yeoman CM, Harding SM. Oral lichen planus. A double-blind comparison of treatment with betamethasone valerate aerosol and pellets. *British dental journal* 1978;144:83-4
- Guiglia R, Di LC, Pizzo G, Picone L, Lo ML, Gallo PD, et al. A combined treatment regimen for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2007 Feb;36(2):110-6.
- Hegarty AM, Hodgson TA, Lewsey JD, Porter SR. Fluticasone propionate spray and betamethasone

- sodium phosphate mouthrinse: a randomized crossover study for the treatment of symptomatic oral lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002;47:271-9
- Helgesen A.O.L., Gjersvik P, Jebsen P, Kirschner R, Tanbo T. Vaginal involvement in genital erosive lichen planus. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2010; 89: 966-970
 - Hersle K, Mobacken H, Sloberg K, Thilander H. Severe oral lichen planus: treatment with an aromatic retinoid (etretinate). *Br J Dermatol* 1982 Jan;106(1):77-80
 - Irvine C, Irvine F, Champion RH. Long-term follow-up of lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 1991; 71: 242-244
 - Jensen JT, Bird M, Leclair CM. Patient satisfaction after the treatment of vulvovaginal erosive lichen planus with topical clobetasol and tacrolimus: a survey study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1759-1763
 - jLonsdale-Eccles AA, Velangi S. Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus: a prospective case series. *Brit J of Dermatol* 2005;153:390-394
 - Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002 Jan;46(1):35-41
 - Kar HK, Parsad D, Gautam RK, Jain RK, Sharma PK. Comparison of topical tretinoin and betamethasone in oral lichen planus. *Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology* 1996;62:304-5
 - Kirtschig G, Meulen van der AJ, Ion Lipan JW, Stoof TJ. Successful treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with topical tacrolimus. *Brit. J. Dermatol* 2002;147:625-626
 - Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HA. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Derm Venereol* 2006;86(3):227-9.
 - Lotery HE, Galask RP. Erosive lichen planus of the vulva and vagina. *Am J. Obstet and Gynecol* 2003;101:1121-5
 - Lozada-Nur FI, Sroussi HY. Tacrolimus powder in Orabase 0.1% for the treatment of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: an open clinical trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 2006;102:744-9
 - McGrath C, Hegarty AM, Hodgson TA, Porter SR. Patient-centred outcome measures for oral mucosal disease are sensitive to treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003 Jun;32(3):334-6.
 - Meijden van der W.I., Harmsel Ter W.A. *Vulvopathologie*. Van Gorum, 1e druk, 2007
 - Meissner T, Becker J, Reichart PA. Local treatment of oral Lichen planus with Ciclosporin A. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 1992;47:880-2
 - Morrison L, Kratochvil FJ, III, Gorman A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2002 Oct;47(4):617-20
 - Mous HVH, Helmerhorst ThJM, Hollander, JC den, Meijden WI van der. Vulvovaginale klachten, dyspareunie en orale mucosa-afwijkingen: erosieve lichen planus. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;146:881-5
 - Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009 Mar;38(3):299-303
 - Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol* 2002 Oct;138(10):1335-8
 - Podboy A, Sunjaya D, Smyrk TC, Murray JA, Binder M, Katzka DA, Alexander JA, Halland M. Oesophageal lichen planus: the efficacy of topical steroid-based therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan;45(2):310-318.
 - Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood. *Archives of Dermatology* 2007;143:472-6
 - Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 Feb;105(2):187-93
 - Rajar UD, Majeed R, Parveen N, Sheikh I, Sushel C. Efficacy of aloe vera gel in the treatment of vulval lichen planus. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18:612-4
 - Rodstrom PO, Hakeberg M, Jontell M, Nordin P. Erosive oral lichen planus treated with clobetasol propionate and triamcinolone acetonide in Orabase: A double-blind clinical trial. *J DERMATOL TREAT* 1994;5:7-10
 - Santegoets L.A.M. Dissertatie "Molecular and immunological mechanisms of epithelial disorders of the vulva"; 2011
 - Sardella AD. Efficacy of topical mesalazine compared with clobetasol propionate in treatment of symptomatic oral lichen planus. *Oral diseases* 1998;4(4):1998
 - Scardina GAM. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006 Jan;35(1):Jan\
 - Schauer F, Monasterio C, Technau-Hafsi K, Kern JS, Lazaro A, Deibert P, Hasselblatt P, Schwacha H,

- Heeg S, Brass V, Küllmer A, Schmidt AR, Schmitt-Graeff A, Kreisel W. Esophageal lichen planus: towards diagnosis of an underdiagnosed disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Oct;54(10):1189-1198.
- Scheer M, Kawari-Mahmoodi N, Neugebauer J, Kubler AC. (Pimecrolimus (Elidel) for therapy of lichen ruber mucosae). *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006 Nov;10(6):403-7
 - Sieg P, Von DH, Von Z, V, Iven H, Färber L. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. *The British journal of dermatology* 1995;132:790-4
 - Sloberg K, Hersle K, Mobacken H, Thilander H. Topical tretinoin therapy and oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1979 Jun;115(6):716-8
 - Soria A, gbo-Godeau S, Taieb A, Frances C. Treatment of refractory oral erosive lichen planus with topical rapamycin: 7 cases. *Dermatology* 2009;218(1):22-5
 - Swift JC, Rees TD, Plemons JM, Hallmon WW, Wright JC. The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. *Journal of Periodontology* 2005;76:627-35.
 - Thongprasom K, Chaimusig M, Korkij W, Sererat T, Luangjarmekorn L, Rojwattanasirivej S. A randomized-controlled trial to compare topical cyclosporin with triamcinolone acetonide for the treatment of oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2007;36:142-6
 - Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinonide acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1992;21:456-8
 - Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinonide acetonide: A 2-year follow-up. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2003;32:315-22
 - Tyldesley WR, Harding SM. Betamethasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus. *Br J Dermatol* 1977 Jun;96(6):659-62
 - Ungphaiboon S, Nittayananta W, Vuddhakul V, Maneenuan D, Kietthubthew S, Wongpoowarak W, et al. Formulation and efficacy of triamcinolone acetonide mouthwash for treating oral lichen planus. *American journal of health system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health System Pharmacists* 2005;62:485-91
 - Volz TC. Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus - A prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. *British Journal of Dermatology* 2008 Oct;159(4):October
 - Voute AB, Schulten EA, Langendijk PN, Nieboer C, Van dW, I. Cyclosporin A in an adhesive base for treatment of recalcitrant oral lichen planus. An open trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994 Oct;78(4):437-41
 - Voute ABE. Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology* 1993;75(2):1993.
 - Wu Y, Zhou G, Zeng H, Xiong CR, Lin M, Zhou HM. A randomized double-blind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Aug;110(2):188-95
 - Yoke PC, Tin GB, Kim MJ, Rajaseharan A, Ahmed S, Thongprasom K, et al. A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 Jul;102(1):47-55.
 - Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling budesonide orodispergeerbare tablet (Jorveza®). Referentie 2018061847. 12 december 2018

Intralesionale corticosteroiden (2021)

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van intralesionale corticosteroiden bij patiënten met lichen planus?

Inleiding

Triamcinolonacetonide (TCA) is in Nederland het enige middel dat geregistreerd is voor intralesionale behandeling van lichen planus. TCA is een synthetisch glucocorticosteroid met zeer geringe mineralocorticoïde eigenschappen en sterke aspecifieke anti-inflammatoire effecten. Het werkingsmechanisme van corticosteroiden berust op diverse mechanismen. Corticosteroiden binden intracellulair aan de corticosteroidreceptor, waarna dit complex de celkern binnendringt. Dit complex beïnvloedt de vorming van mRNA, dat voor bepaalde eiwitten codeert. Hierdoor wordt de synthese van diverse eiwitten verhoogd. De ontstekingsremmende en immunomodulerende eigenschappen verlopen via dit mechanisme. Als gevolg van dit mechanisme duurt het enkele uren voordat de werking van corticosteroiden intreedt. Verder hebben corticosteroiden een specifiek effect op membraangebonden glucocorticosteroidreceptoren. Dit effect treedt op bij doseringen waarbij de intracellulaire receptoren verzadigd zijn. [Farmacotherapeutisch Kompas]

Onderbouwing

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

- P: Patiënten met lichen planus (≥18 jaar)
I: Intralesionale corticosteroiden
C: Geen behandeling, placebo behandeling, andere behandelingen voor lichen planus
O: Zie hieronder

Uitkomstmaten

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

Primair:

- *Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaar na drie tot zes maanden (cruciaal)*
- *Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten aan het na drie tot zes maanden (cruciaal)*
- *Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)*

Secundair:

- *Behandelingstevredenheid volgens patiënten (belangrijk)*
- *Verandering in kwaliteit van leven (belangrijk)*
- *Duur van remissie (belangrijk)*

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage [bijlage 2]. Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze. Studies werden geïncludeerd wanneer deze overeenkwamen met de elementen van de PICO. Interventies die niet in Nederland beschikbaar zijn, werden geëxcludeerd. De uitkomst werd idealiter gemeten na 3 tot 6 maanden, maar studies met een andere follow-upduur zijn ook geïncludeerd als indirecte vorm van bewijs. Primair werden er RCT's geïncludeerd. Indien er voor een behandeling geen RCT's beschikbaar waren werden vergelijkende observationele studies geïncludeerd.

Er werden in totaal 21 studies geïncludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 12 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 4.

Alle gerandomiseerde studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de *Cochrane Risk of Bias Tool*. [Higgins 2016] De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE. Niet-vergelijkende observationele studies worden niet middels GRADE beoordeeld, deze worden separaat beschreven. Observationele studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de *Newcastle-*

Ottawa Quality Assessment. [Wells 2013] Risk of bias beoordelingen zijn toegevoegd als bijlage. [bijlage 6]

Samenvatting van de literatuur

Orale lichen planus (OLP)

Triamcinolonacetonide intralesionale injecties versus geen behandeling bij patiënten met OLP

De RCT van Xia et al. uit China beschrijft het effect van triamcinolonacetonide intralesionale injecties bij patiënten met bilaterale orale lichen planus. Vijfenvierentwintig patiënt werden gerandomiseerd in twee groepen. Drieëntwintig patiënten werden behandeld met 0,5ml lidocaïne 2% in combinatie met 0,5 ml triamcinolonacetonide 40mg/ml intralesionaal éénmalig in de laesie aan de rechterzijde van de mond. Als de laesie na 2 weken met minder dan 81% verbeterd was volgde een tweede injectie. De laesie aan de linkerzijde werd niet behandeld. Tweeëntwintig patiënten kregen dezelfde behandelingen maar aan tegenovergestelde zijde. Zo werden er dus 45 laesies wél en 45 laesies niet behandeld. Patiënten werden wekelijks vervolgd gedurende vier weken. Vanaf de tweede week werden ook alle onbehandelde controle laesies behandeld. Daarom zullen uitsluitend de resultaten van de eerste twee weken verder besproken worden.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

Voor het bepalen van de ernst van de laesies werden drie uitkomstmaten gebruikt: de oppervlakte van erytheem in mm², de oppervlakte van ulceraties in mm² en de REU score (*reticular/hyperkeratotic, erosive/erythematous, ulcerative*) waarin naast ulceratie en erytheem ook hyperkeratose wordt meegenomen. De maximale score per laesie was 27. Na twee weken was de gemiddelde REU score 2,11 punten lager in de groep laesies die behandeld was vergeleken met de controlegroep (95% BI: -2,42 tot -1,80), namelijk 3,83±0,95 versus 5,94±0,49.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Pijn werd gescoord met behulp van een VAS-score van 0 tot 100. Bij de start van de studies verschilden de VAS-score niet tussen beide groepen. De VAS-score was 52,42±11,72 in de injectie groep vergeleken met 51,36±13,00 in de controle groep (p=0,68). Na twee weken was de score gemiddeld 41,36 punten lager in de injectiegroep vergeleken met de controlegroep (95% BI: -46,14 tot -36,58), namelijk 8,33±11,11 versus 49,69±2,85.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd tijdens de studie.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met een niveau verlaagd wegens onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een kleine onderzoekspopulatie. Tevens is voor alle uitkomstmaten afgewaardeerd wegens indirectheid. Deze uitkomsten zijn bepaald na een zeer korte termijn, namelijk 2 weken en in geval van bijwerkingen na 4 weken. Daarnaast is voor de subjectieve uitkomstmaten, zoals mate van pijn en het optreden van bijwerkingen, afgewaardeerd wegens een beperking in de opzet van de studie. Patiënten waren niet geblindeerd.

Conclusies – GRADE

Triamcinolonacetonide intralesionale injecties versus geen behandeling

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars
-------------	---

	Triamcinolonacetonide injecties intralesionaal zorgen mogelijk na 2 weken voor een lagere REU score vergeleken met geen behandeling bij patiënten met orale lichen planus. <i>Xia 2006</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten Triamcinolonacetonide injecties intralesionaal lijken voor een grotere afname van de pijnscore te zorgen in vergelijking met geen behandeling bij patiënten met orale lichen planus. <i>Xia 2006</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie Er is onvoldoende data beschikbaar. <i>Xia 2006</i>
-	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie Er zijn geen data bekend.

Triamcinolonacetonide injecties intralesionaal versus triamcinolonacetonide mondspoeling 0,4% bij patiënten met OLP

Lee et al. voerden een RCT uit in Zuid Korea waarin intralesionale injecties met triamcinolonacetonide vergeleken werden met triamcinolonacetonide mondspoeling bij patiënten met orale lichen planus. Hiervoor randomiseerden zij 40 patiënten met orale lichen planus. Twintig patiënten werden behandeld met 0,5 ml triamcinolonacetonide (40 mg/ml) injecties intralesionaal eenmaal per week gedurende vier weken waarbij na twee weken nog een laatste injectie volgde. Achttien patiënten gebruikten triamcinolonacetonide mondspoeling 0,4 % driemaal daags gedurende zes weken. Patiënten hielden de spoeling 5 minuten in de mond en mochten de eerste 30 minuten na elke behandeling niets eten of drinken. Patiënt werden tijdens de behandeling elke week geëvalueerd en nogmaals 1 jaar na de behandeling om vast te stellen of er sprake was van een recidief van de ziekte.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De mate van ziekteactiviteit werd bepaald volgens het score systeem van Escudier waarbij het aantal laesies en de ernst van de laesies werden meegewogen. Hieruit werd een score berekend tussen de 0 en 72. Na zes weken was er geen verschil in de gemiddelde score tussen mondspoelinggroep vergeleken met de intralesionale groep (MD=0,10; 95%BI: -2,44 tot 2,64). In de mondspoeling-groep was de score met gemiddeld 7,2 punten afgenomen vergeleken met 7,1 in de intralesionale groep.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Patiënten scoorden de mate van pijn met behulp van een VAS-score, met een getal tussen de 0 en 10. Op dezelfde wijze werd ook brandend gevoel in de mond gescoord.

Na zes weken zat er geen verschil in afname van pijnscore tussen beide groepen (MD: -0,30; 95%BI: -1,84 tot 1,24) of afname van een brandend gevoel (MD:0,40; 95%BI: -2,30 tot 1,50). In de intralesionale groep was de pijnscore met $-2,7 \pm 2,9$ punten afgenomen versus $-2,4 \pm 1,9$ in de mondspoeling groep en voor het brandende gevoel was dit $3,4 \pm 3,3$ versus $-3,0 \pm 2,6$ punten.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de intralesionale groep werd één bijwerking gerapporteerd. Een patiënt kreeg Cushing achtige verschijnselen in het gelaat, zoals mild oedeem. Dit was van voorbijgaande aard.

In de mondspoeling rapporteerden acht patiënten bijwerkingen. Alle acht ontwikkelden orale candidiasis. De kans op bijwerkingen was 8,89 keer groter in de mondspoeling groep vergeleken met de intralesionale groep (95%BI: 1,23 tot 64,31).

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven werd bepaald aan de hand van de *Oral Health Impact Profile-14* score (OHIP-14). Deze score wordt bepaald met behulp van een vragenlijst waarin 7 dimensies worden uitgevraagd aan de patiënt, zoals functionele beperkingen en psychisch lijden.

Hoe hoger de score, hoe lager de kwaliteit van leven. Na zes weken zat er geen in verschil in afname van de score tussen beide groepen (MD: 2,90; 95%BI: -9,93-4,13). De score was gemiddeld $14,4 \pm 11$ punten afgenomen in de intralesionale groep versus $11,5 \pm 10,8$ in de mondspoeling groep.

Duur van remissie

De gemiddelde duur van remissie was $32,63 \pm 15,84$ weken in de intralesionale groep vergeleken met $20,92 \pm 17,84$ weken in de mondspoeling groep. De duur van remissie was gemiddeld 11,71 weken langer in de intralesionale groep (95% BI: 0,93 tot 22,49).

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met een niveau verlaagd wegens onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een onderzoekspopulatie van slechts 38 patiënten. Tevens is voor alle uitkomstmaten behalve duur van remissie afgewaardeerd wegens indirectheid. De uitkomsten zijn bepaald na een vrij korte termijn, namelijk 8 weken. Daarnaast is voor de objectieve uitkomstmaten, zoals mate van pijn, brandend gevoeld en de kwaliteit van leven, afgewaardeerd wegens een beperking in de opzet van de studie. Patiënten waren niet geblindeerd.

Conclusies – GRADE

Triamcinolonacetonide intralesionale injecties versus triamcinolonacetonide mondspoeling bij patiënten met OLP

Laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars</p> <p>Er lijkt geen verschil te zijn tussen triamcinolonacetonide intralesionale injecties en mondspoeling in het effect op de ernst van de laesies bij patiënten met orale lichen planus.</p> <p><i>Lee 2013</i></p>
-------------	---

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten</p> <p>Er lijkt geen verschil te zijn tussen triamcinolonacetonide intralesionale injecties en mondspoeling in het effect op patiënt gerapporteerde symptomen bij patiënten met orale lichen planus.</p> <p><i>Lee 2013</i></p>
------------------	---

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p>
------------------	--

	<p>Triamcinolonacetonide mondspoeling lijkt voor meer patiënten te zorgen die een bijwerking rapporteren in vergelijking met intralesionale injecties bij patiënten met orale lichen planus.</p> <p><i>Lee 2013</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten</p> <p>Er zijn geen data bekend</p>
Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven</p> <p>Er lijkt geen verschil te zitten tussen triamcinolonacetonide intralesionale injecties en mondspoeling in het effect op de OHIP-14 score bij patiënten met orale lichen planus.</p> <p><i>Lee 2013</i></p>
Redelijk	<p>Uitkomstmaat: Duur van remissie</p> <p>Triamcinolonacetonide intralesionale injecties zorgen waarschijnlijk voor een enigszins langere remissieduur in vergelijking met triamcinolonacetonide mondspoeling bij patiënten met orale lichen planus.</p> <p><i>Lee 2013</i></p>

Betamethason injecties intralesionaal versus triamcinolonacetonide intralesionaal bij patiënten met OLP

Liu et al. voerden een RCT uit in China waarin zij behandeling met intralesionale injecties met betamethason vergeleken met intralesionale injecties met triamcinolonacetonide bij patiënten met orale lichen planus. Zij randomiseerden 60 patiënten in twee gelijke groepen. In de betamethason groep werden patiënten eenmaal per week behandeld met 1,4mg betamethason intralesionaal gedurende twee weken. In de triamcinolon groep kregen patiënten 8 mg triamcinolonacetonide intralesionaal toegediend, eenmaal per week gedurende twee weken. In beide groepen gold dat wanneer de laesies geheeld waren na de eerste injectie, de tweede injectie niet werd toegediend. Wanneer de laesies bij patiënten na twee weken niet geheeld waren werden patiënten behandeld met systemische therapie ongeacht uit welke behandelgroep zij kwamen. Patiënten werden twee weken vervolgd na start van de behandeling. Na drie maanden werden patiënten nog eenmaal teruggezien om vast te stellen of er een recidief was opgetreden.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De afname in ernst van de ziekte werd bepaald aan de hand van het percentage van laesies dat geheeld was en de afname in oppervlakte van de laesies. Na twee weken waren 1,35 keer zoveel laesies geheeld in de betamethason groep in vergelijking met de triamcinolonacetonide groep (95% BI: 1,02 tot 1,79), namelijk 93,1% versus 66,7%.

De afname in oppervlakte van de laesies, gemeten met mm², was na 14 dagen gemiddeld 9,78 mm² groter in de betamethason groep vergeleken met de triamcinolonacetonide groep, namelijk 21,28 mm² ±21,06 versus 11,5 mm² ±12,91 (p=0,02).

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Pijn werd gescoord met behulp van een *numeric rating scale* (NRS), van 0 tot 10. Na 14 dagen verschilde de afname in pijnscore niet significant tussen beide groepen (MD: 0,41; 95%BI: -0,64 tot 1,46). De score was in de triamcinolon groep met gemiddeld 3,4±2,03 punten afgenomen versus 3,0±2,13 in de betamethason groep.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er werden geen serieuze bijwerkingen gerapporteerd tijdens de studie. Eén patiënt in de betamethason groep gaf aan last te hebben van een brandend gevoel in de keel na de injectie, dit verdween binnen twee uur.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht

Duur van remissie

Na behandeling waren in de betamethason groep 27 patiënten genezen vergeleken met 20 in de triamcinolonacetonide groep. Na drie maanden hadden 3,04 keer zoveel patiënten in de triamcinolonacetonide groep een recidief in vergelijking met de betamethason groep (95% BI: 1,09 tot 8,47), namelijk 45,0% versus 14,8%.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met een niveau verlaagd wegens onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een onderzoekspopulatie van slechts 60 patiënten. Tevens is voor alle uitkomstmaten behalve duur van remissie afgewaardeerd wegens indirectheid. Deze uitkomsten zijn bepaald na een zeer korte termijn, namelijk 6 weken. Daarnaast is voor de subjectieve uitkomstmaten, zoals mate van pijn en het optreden van bijwerkingen, afgewaardeerd wegens een beperking in de opzet van de studie. Patiënten waren niet geblindeerd.

Conclusies – GRADE

Betamethason intralesionale injecties versus triamcinolonacetonide intralesionale injecties bij patiënten met OLP

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars Betamethason injecties intralesionaal lijken te zorgen voor een sterkere verbetering van laesies bij patiënten met orale lichen planus. <i>Liu 2013</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten Er lijkt geen verschil te zitten in het effect op de pijnscore tussen betamethason en triamcinolonacetonide intralesionaal bij patiënten met orale lichen planus. <i>Liu 2013</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie Er is onvoldoende data beschikbaar. <i>Liu 2013</i>
-	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven Er zijn geen data bekend.
Redelijk	Uitkomstmaat: Duur van remissie De duur van remissie lijkt langer te zijn na behandeling met betamethason intralesionaal in vergelijking met triamcinolonacetonide intralesionaal bij patiënten met orale lichen planus. <i>Liu 2013</i>

Observationele studies

De enige RCT's die zijn gevonden beschreven de behandeling van OLP. Over LP op andere locaties zijn enkel observationele studies gevonden. Deze zullen hier kort besproken worden.

Oesofageale lichen planus

Wedgworth et al. beschrijven in hun case series uit 2009 de behandeling van slechts vijf vrouwelijke patiënten met oesofageale LP met stricturen middels intralesionale corticosteroiden. Elke strictuur werd behandeld met 40-60 mg triamcinolonacetonide en vervolgens gedilateerd. Patiënten gebruikten 14 dagen voor en na de endoscopische behandeling 20mg prednison per dag ter voorkoming van laesies door de ingreep middels het Köbner fenomeen. Alle patiënten gaven na 3-4 weken aan minder dysfagie klachten te hebben. Het aantal behandelingen varieerde van 2 tot 7 en de gemiddelde duur tussen behandelingen was 8,3 maanden.

Lichen planopilaris

Er werden drie observationele studies gevonden die het effect van - bij lichen planopilaris (LPP) beschrijven. [Cevasco 2007, Lyakovitsky 2015 en Tan 2009]. De studies worden hieronder kwalitatief beschreven en worden niet beoordeeld op bewijskracht. Zie voor een gedetailleerd overzicht van studiekarakteristieken bijlage 5.

Cevasco et al. beschrijven in hun case-series de verschillende behandelregimes bij 29 patiënten met LPP, waarvan 28 vrouwelijk waren. Patiënten ondergingen zowel combinatie behandelingen als monotherapie. Behandelingen die werden toegepast waren onder andere lokale corticosteroiden, corticosteroid injecties, systemische tetracycline, systemische corticosteroiden, topicale retinoïden en minoxidil. In totaal werden 20 patiënten behandeld met uitsluitend corticosteroid injecties. Van de 20 patiënten lieten er 8 een goede respons zien waarbij de ziekte stabiliseerde, 10 een redelijke respons en 2 een verslechtering. De enige monotherapie die significantie verbetering liet zien was tetracycline.

In de case series van Tan et al. worden de behandelingen van 18 vrouwelijke patiënten met LPP beschreven. Patiënten kregen verschillende behandelingen waaronder ook combinatie behandelingen. De monotherapieën die werden toegepast waren topicale corticosteroiden (n=3), topicale tacrolimus (n=1) en intralesionale triamcinolonacetonide (n=5). Bij de patiënten die uitsluitend topicale corticosteroiden gebruikten stabiliseerde de ziekte bij 1 patiënt, bij intralesionale triamcinolonacetonide was dit bij 3 patiënten het geval en de patiënt die topicale tacrolimus gebruikte trad progressie op.

Lyakovitsky et al. beschrijven in hun case series 38 vrouwelijke en 8 mannelijke patiënten met LPP. Patiënten werden behandeld één van de volgende middelen of een combinatie hiervan: topicale corticosteroiden, calcineurineremmers, intralesionale corticosteroiden (methylprednisolon acetaat), systemische corticosteroiden, hydroxychloroquine, tetracycline of retinoïden. Als lokale monotherapie gaven intralesionale corticosteroiden de grootste verbetering van symptomen. Bij de 15 patiënten die monotherapie ondergingen zorgden de injecties bij 86,7% (13 patiënten) van de patiënten voor een gedeeltelijke respons vergeleken met 19% bij de patiënten die topicale corticosteroiden gebruikten.

Nagel lichen planus

Grover et al. beschrijven in de behandeling met intralesionale corticosteroiden bij 50 patiënten met nagel dystrofie, waarvan er 14 lichen planus hadden. Patiënten kregen eenmaal per maand een injectie met triamcinolonacetonide in de proximale nagelplooi van de aangedane nagels gedurende 6 maanden. Van de 14 patiënten ondergingen 7 alle 6 behandelingen en lieten 4 daarvan 75-100% verbetering zien. De bijwerkingen die werden gerapporteerd waren pijn gedurende de behandeling (36%), een subunguaal hematoom (20%), atrofie van de nagelriem (24%) en vasovagale collaps (4%). Piraccini et.al beschrijven 105 patiënten met histologisch bevestigde nagel LP over periode van 20 jaar. Vijfenzeventig patiënten werden behandeld met triamcinolon intramusculair of intralesionaal, afhankelijk van het aantal nagels dat was aangedaan. Zevenentwintig patiënten werden lange tijd vervolgd, gemiddeld tien jaar. Van deze groep reageerde 9 (33,3%) niet op behandeling met triamcinolon intralesionaal of intramusculair en toonden de andere 18 (66,7%) patiënten volledig herstel. Bij 11 van deze 27 patiënten (40,7%) trad er een recidief op, dit gebeurde na gemiddeld 13 maanden.

Overige overwegingen

De algehele kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van intralesionale corticosteroïden bij LP is laag. Dit kwam met name vanwege de kleine studiepopulaties en de korte follow-up duur. Alle geïnccludeerde RCT's beschreven behandeling van OLP met intralesionale injecties. Omdat er voor de andere vormen van LP slechts observationele studies beschikbaar zijn is er onvoldoende bewijs om een betrouwbare conclusie te formuleren over de effectiviteit van intralesionale corticosteroïden bij deze vormen van LP. Voor LPP en gelokaliseerde LP zijn intralesionale steroïden een goede optie. Intramusculaire steroïden zijn in de praktijk effectief bij ernstige LP unguium. Gezien de reële kans op irreversibele onychodystrofie wordt geadviseerd in zo vroeg mogelijk stadium te starten met behandelen. Vaak is er echter sprake van delay voordat de diagnose gesteld wordt. Triamcinolon intralesionaal heeft als nadeel dat het belastend is voor de patiënt omdat er meerdere behandelingen nodig zijn en de injecties pijnlijk zijn, één vinger is goed te doen maar 10 of 20 niet. Daarnaast is er meer kans op lokale atrofie met atrofie van de strekpees, botatrofie en bot resorptie. Onderstaande adviezen zijn gebaseerd op expert opinie.

Adviezen intralesionale behandeling van de nagels

- Verhouding triamcinolonacetonide (Kenacort A-10®) met lidocaïne 1% of 2% zonder adrenaline: 1 op 1
- Locatie: in de proximale nagelplooi tot *blanching* optreedt. Vaak minder dan 0,5ml per vinger/teen
- Frequentie: 1x per 6 weken
- Duur behandeling: beperkt aantal keren mogelijk. Geadviseerd: niet meer dan 4x per digitus

Aanbevelingen

Cutane lichen planus

Bij patiënten met cutane lichen planus met gelokaliseerde, hypertrofische laesies die niet of onvoldoende reageren op topicale therapie, kan behandeling met intralesionale corticosteroïden overwogen worden.

Genitale lichen planus

Bij patiënten met genitale lichen planus met gelokaliseerde, hypertrofische laesies die niet of onvoldoende reageren op topicale therapie, kan behandeling met intralesionale corticosteroïden overwogen worden.

Orale lichen planus

Bij patiënten met orale lichen planus wordt behandeling met intralesionale corticosteroïden niet aanbevolen.

Oesofageale lichen planus

Bij patiënten met oesofageale lichen planus die niet of onvoldoende op lokale therapie reageert en stenoserend, kan behandeling met intralesionale corticosteroïden in combinatie met dilatatie van de stenose overwogen worden.

Aangezien dilatatieletsel nieuwe reactieve laesies kan veroorzaken, is het verstandig terughoudend te zijn met dilateren.

Lichen planopilaris

Bij patiënten met lichen planopilaris met gelokaliseerde, hypertrofische laesies die niet of onvoldoende reageren op topicale therapie, kan behandeling met intralesionale corticosteroïden overwogen worden, te beginnen met een lage dosering (A10).

Nagel lichen planus

Bij patiënten met nagel lichen planus waarbij enkele nagels (1-3) zijn aangedaan kan behandeling met intralesionale corticosteroïden overwogen worden.

Referenties

- Cevasco NC, Bergfeld WF, Remzi, BK, Ramirez de Knott H. A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: The Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. J Am Acad Dermatol. 2007 Jul;57(1):47-53.

- Grover C, Bansal S, Nanda S, Nagi Reddy BS. Efficacy of Triamcinolone Acetonide in Various Acquired Nail Dystrophies. *J Dermatol*. 2005 Dec;32(12):963-8.
- Lee YC, Shin SY, Kim SW, Eun YG. Intralesional Injection versus Mouth Rinse of Triamcinolone Acetonide in Oral Lichen Planus: A Randomized Controlled Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Mar;148(3):443-9
- Liu C, Xie B, Yang Y, Lin D, Wang C, Lin M, Ge L, Zhou H. Efficacy of intralesional betamethasone for erosive oral lichen planus and evaluation of recurrence: a randomized, controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Nov;116(5):584-90.
- Lyakhovitsky A, Amichai B, Sizopoulou C, Barzilai A. A case series of 46 patients with lichen planopilaris: Demographics, clinical evaluation, and treatment experience. *J Dermatolog Treat*. 2015 Jun;26(3):275-9.
- Piraccini BM, Saccani E, Starace M, Balestri R, Tosti A. Nail lichen planus: response to treatment and long term follow-up. *Eur J Dermatol*; Jul-Aug 2010;20(4):489-96
- Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol*. 2009 Jan;160(1):75-9.
- Wedgeworth EK, Vlavianos P, Groves CJ, Neill S, Westaby D. Management of Symptomatic Esophageal Involvement With Lichen Planus. *J Clin Gastroenterol*. Nov-Dec 2009;43(10):915-9.
- Xia J, Li C, Hong Y, Yang L, Huang Y, Cheng B. Short-term clinical evaluation of intralesional triamcinolone acetonide injection for ulcerative oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2006 Jul;35(6):327-31.

Lasertherapie (2021)

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van lasertherapie bij patiënten met lichen planus?

Inleiding

De meest beschreven vorm van laserbehandeling bij lichen planus is de Low Level Laser Therapy (LLLT). Deze laserbehandeling is gebaseerd op laag energetische straling die geen thermische maar biomodulerende effecten heeft op cel functies [NVDV leidraad Laser en flitslamp 2016]. De lasers die meestal worden gebruikt bij LLLT gebruiken licht met een golflengte 600 en 1000 nm. De precieze werking van LLLT is nog niet volledig bekend. Het lijkt erop dat LLLT cel differentiatie stimuleert en zo onder andere kan zorgen voor epitheel herstel en wondherstel. [Ozcelik 2008, Chung 2011]

Onderbouwing

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

- P: Patiënten met lichen planus (≥18 jaar)
I: Lasertherapie
C: Geen behandeling, placebo behandeling, andere behandelingen voor lichen planus
O: Zie hieronder

Uitkomstmaten

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

Primair:

- Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaar na drie tot zes maanden (cruciaal)
- Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten aan het na drie tot zes maanden (cruciaal)
- Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)

Secundair:

- Behandelingstevredenheid volgens patiënten (belangrijk)
- Verandering in kwaliteit van leven (belangrijk)
- Duur van remissie (belangrijk)

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage [bijlage 2]. Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze. Studies werden geïncludeerd wanneer deze voldeden aan de elementen van de PICO. Interventies die niet in Nederland beschikbaar zijn, werden geëxcludeerd. De uitkomst werd idealiter gemeten na 3 tot 6 maanden, maar studies met een andere follow-upduur zijn ook geïncludeerd als indirecte vorm van bewijs. Primair werden er RCT's geïncludeerd. Indien er voor een behandeling geen RCT's beschikbaar waren werden vergelijkende observationele studies geïncludeerd.

Er werden in totaal 27 studies geïncludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 24 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 4.

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

Samenvatting van de literatuur

LLLT versus lokale corticosteroiden

Er zijn drie studies geïnccludeerd die lasertherapie vergeleken met lokale corticosteroiden. [Dillenburg 2014, Jajarm 2011, Kazancioglu 2015].

Lasertherapie versus clobetasolpropionaat gel 0,05%

Dillenburg et al. voerden een RCT uit in Brazilië. Zij randomiseerden 42 patiënten met orale lichen planus en vergeleken laserbehandeling met het gebruik van clobetasolpropionaat gel 0,05%. Patiënten in de lasergroep werden driemaal per week behandeld gedurende vier weken. Behandeling werd uitgevoerd met een diodelaser (golflengte 660 nm). Patiënten in de clobetasolpropionaat groep brachten driemaal per dag clobetasolpropionaat gel 0,05% aan gedurende vier weken. De onderzoekers die patiënten beoordeelden waren, in tegenstelling tot patiënten, niet op de hoogte van het type behandeling die de patiënt kreeg. Patiënten werden vervolgd tot 90 dagen na start van de behandeling.

Lasertherapie versus dexamethason mondspoeling

In de RCT van Kazancioglu et al. uit Turkije werden vier behandelingen met elkaar vergeleken, waaronder lasertherapie en dexamethason mondspoeling, bij 120 patiënten met orale lichen planus. Dertig patiënten werden tweemaal per week behandeld met een diodelaser (golflengte 808nm) tot een maximum van 10 behandelingen bereikt was. Patiënten in de dexamethasongroep gebruikten viermaal per dag dexamethason mondspoeling gedurende 5 minuten, waarbij elke sessie na 30 minuten gevolgd werd met nystatine mondspoeling om orale candidiasis te voorkomen. Patiënten werden vervolgd tot 6 maanden na start van behandeling.

Ook Jajarm et al. vergeleken in hun RCT uit Iran laserbehandeling met dexamethason mondspoeling. Zij randomiseerde 22 patiënten over twee gelijke groepen. Patiënten in de lasergroep werden tweemaal per week behandeld met een diode laser (golflengte 630nm) gedurende 5 weken. Patiënten in de dexamethason groep gebruikte viermaal daags dexamethason mondspoeling 1mg/ml gedurende 1 maand waarbij elke behandeling na 30 minuten gevolgd werd door een nystatine mondspoeling om orale candidiasis te voorkomen. Patiënten werden tijdens behandeling wekelijks gecontroleerd en na de behandeling teruggezien na 3, 6 en 12 maanden voor het vaststellen van een eventuele terugval.

Resultaten

LLLT versus clobetasolpropionaat gel 0,05%

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De Thongprasom sign score werd door Dillenburg et al. gebruikt als maat voor de ernst van de laesies. Deze score loopt van 0 (geen laesies) tot 5 (witte striae met erosie van $>1\text{cm}^2$). Bij de laatste controle op dag 90 was de gemiddelde score significant lager in de clobetasolgroep dan in de lasergroep, namelijk $1,09 \pm 0,11$ versus $2,23 \pm 0,26$ ($p < 0,001$).

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Voor het scoren van pijn werd een VAS-score gebruikt die werd weergegeven met een getal tussen 0 en 10. Op dag 90 was de gemiddelde VAS-score in groepen afgenomen. Het verschil in score was statistisch significant waarbij de gemiddelde VAS-score op dag 90 2,02 punten (95% BI: 1,73 tot 2,31) lager was in de lasergroep dan in de clobetasolgroep, namelijk $0,79 \pm 0,27$ versus $2,91 \pm 0,62$.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Patiënten in de lasergroep rapporteerden geen bijwerkingen. In de clobetasolgroep hadden drie patiënten (14,3%) last van een brandend gevoel na applicatie en gaven twee patiënten (9,5%) aan last van gastro-intestinale klachten te hebben, welke verdwenen na behandeling met omeprazol.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

In de studie werd ook gekeken naar het optreden van een recidief, wat werd gedefinieerd als het ontstaan van een nieuwe laesie op dezelfde locatie als die van de originele laesie. Dit werd bepaald

op dag 60 en dag 90 na start van de behandeling. Op dag 90 had 17,6% in de lasergroep een recidief vergeleken met 37,5% in de clobetasol groep, dit verschil was niet significant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor de uitkomstmaat verandering in ernst volgens behandelaars is de bewijskracht met een niveau verlaagd gezien het kleine aantal deelnemers van de studie. Voor de uitkomstmaten verandering in ernst volgens patiënten en proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde is tevens afgewaardeerd wegens een beperking in studie opzet. Onderzoekers waren wel geblindeerd maar patiënten niet. Opvallend is dat tijdens de studie mogelijk alle klachten van patiënten zijn gerapporteerd en niet alleen de klachten gerelateerd aan de behandeling.

LLLT versus dexamethason mondspoeling

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

Kazancioglu et al. en Jajarm et al. gebruikten de Thongprasom sign score om de ernst van de laesies vast te stellen.

In de studie van Kazancioglu et al. was de gemiddelde sign score aan het begin van de studie 3,75 in lasergroep en 3,85 in de dexamethason groep. Na zes maanden was dit 2,8 in de lasergroep versus 1,9 in de dexamethason groep. Alleen dexamethasongroep liet een significante verbetering zien.

In de studie van Jajarm et al. werd ook de Thongprasom sign score gebruikt. De studie rapporteerden geen gemiddelde scores met spreidingsmaten, het was enkel mogelijk om frequentiematen (mediaan en de inter-quartile range (IQR)) af te leiden. In de LLLT groep nam de mediane score van 5 op de baseline (IQR=1) af naar 4 (IQR =1) in een periode van vijf weken. In de dexamethasongroep was de score op de baseline 3 (IQR=1,5) en na één maand behandeling was de mediaan onveranderd, namelijk 3 met een bredere spreiding (IQR=2). Het verschil tussen beide groepen was zowel bij start van de studie als na behandeling niet significant.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

In de studies van Jajarm et al. en Kazancioglu et al. scoorden patiënten hun pijnklachten met een VAS-score van 0-10. Vervolgens werden deze scores in beide studies ingedeeld in de volgende 3 categorieën: 1 ($0 < VAS \leq 3.5$), 2 ($3.5 < VAS \leq 7$) en 3 ($7 < VAS \leq 10$).

Beide studies geven echter hun resultaten gemiddelde scores waarbij ook 5 als gemiddelde wordt genoemd. Gezien deze onduidelijke en mogelijke incorrecte weergave van resultaten is besloten de resultaten van deze studies niet te gebruiken bij deze uitkomstmaat.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In beide studies werden geen bijwerkingen gerapporteerd.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit RCT's. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met een niveau verlaagd wegens beperkingen in studieopzet. In geen van de studies waren patiënten geblindeerd, in slechts één studie waren onderzoekers geblindeerd [Kazancioglu 2014] en de methode van randomisatie werd in één studie niet beschreven [Jajarm 2011]. Tevens werd afgewaardeerd vanwege het kleine aantal deelnemers in de studies en vanwege indirectheid aangezien bij slechts bij één van de studies [Kazancioglu 2014] de follow-up periode van voldoende duur was.

LLLT versus placebo mondspoeling

Kazancioglu et al. vergeleken in hun RCT lasertherapie naast corticosteroiden ook met een placebo. Patiënten in de placebogroep waren niet op hoogte of zij mondspoeling met of zonder dexamethason gebruikten. Dertig patiënten werden tweemaal per week behandeld met een

diodelaser (golflengte 808nm) tot een maximum van 10 behandelingen bereikt was. Patiënten in de placebogroep gebruikten viermaal per dag een placebo mondspoeling gedurende 5 minuten. Patiënten werden vervolgd tot 6 maanden na start van de behandeling.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

Thongprasom sign score

De gemiddelde Thongprasom sign score was aan het begin van de studie 3,75 in LLLT groep en 3,8 in de placebogroep. Na 6 maanden was de score 2,8 in de LLLT groep versus 3,25 in de placebogroep. Deze afname in score was alleen in de lasergroep significant.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Patiënten scoorden hun pijnklachten met een VAS-score van 0-10. Vervolgens werden deze scores in beide studies opnieuw ingedeeld in de volgende 3 categorieën: 1 ($0 < VAS \leq 3.5$), 2 ($3.5 < VAS \leq 7$) en 3 ($7 < VAS \leq 10$). Echter, bij de resultaten in het artikel worden gemiddelde scores gegeven waarbij ook 5 als gemiddelde wordt genoemd. Gezien deze onduidelijke en mogelijke incorrecte weergave van resultaten is besloten de resultaten van deze studie niet te gebruiken voor bij deze uitkomstmaat.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er werden geen bijwerkingen of complicatie gemeld tijdens de behandelingen en gedurende de follow-up.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur begon hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor de uitkomstmaat ernst van de lichen planus volgens behandelaars is de bewijskracht met een niveau verlaagd wegens het kleine aantal deelnemers in de studie. Voor patiënt gerapporteerde uitkomstmaat over het optreden van bijwerkingen is tevens afgewaardeerd omdat patiënten niet geblindeerd waren.

Conclusies – GRADE

Lasertherapie versus clobetasol propionaat 0,05% gel

Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars Clobetasol propionaat resultaat waarschijnlijk in een lagere Thongprasom sign score dan lasertherapie bij patiënten met orale lichen planus. <i>Dillenburg 2014</i>
Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten Laserbehandeling zou mogelijk kunnen zorgen voor een lagere pijnscore dan clobetasol propionaat bij patiënten met orale lichen planus. <i>Dillenburg 2014</i>
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie Clobetasol propionaat zou kunnen zorgen voor een groter aantal patiënten die een bijwerking rapporteert in vergelijking met laserbehandeling maar wij zijn hierover erg onzeker.

	<i>Dillenburg 2014</i>
-	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie Er zijn geen data bekend.

Lasertherapie versus dexamethason mondspoeling

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars Het is onduidelijk of er een verschil bestaat tussen laserbehandeling en dexamethason mondspoeling in hun effect op de ernst van de ziekte volgens behandelaars bij patiënten met orale lichen planus. <i>Jajarm 2011, Kazancioglu 2014</i>
-	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
Zeer laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie Er zijn onvoldoende data beschikbaar. <i>Jajarm 2011, Kazancioglu 2014</i>
-	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie Er zijn geen data bekend.

Lasertherapie versus placebo mondspoeling

Redelijk	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars Lasertherapie zorgt waarschijnlijk voor een grotere klinische verbetering dan een placebo mondspoeling bij patiënten met orale lichen planus.
-----------------	--

	<i>Kazancioglu 2014</i>
-	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie Er zijn onvoldoende data beschikbaar. <i>Kazancioglu 2014</i>
-	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

De kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van lasertherapie bij LP is erg laag. Dit komt met name door beperkingen in de studieopzet en de kleine studiepopulaties. Er zijn geen aanwijzingen dat laserbehandelingen effectiever is dan lokale corticosteroiden bij de behandeling van LP.

Aanbevelingen

Wegens gebrek aan bewijs en praktijkervaring wordt behandeling met low-level laser therapie bij patiënten met lichen planus afgeraden.

Referenties

- Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang Y, Carroll JD, Hamblin MR. The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy. *Ann Biomed Eng.* 2012 Feb; 40(2): 516–533.
- Dillenburg CS, Martins MA, Munerato MC, Marques MM, Carrard VC, Sant'Ana Filho M, Castilho RM, Martins MD. Efficacy of laser phototherapy in comparison to topical clobetasol for the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *J Biomed Opt.* 2014 Jun;19(6):068002.
- Jajarm HH, Falaki F, Sanatkhan M, Ahmadzadeh M, Ahrari F, Shafae H.A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial. *Lasers Med Sci* (2015) 30:1475–1480
- Kazancioglu HO, Erisen M. Comparison of Low-Level Laser Therapy versus Ozone Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus. *Ann Dermatol.* 2015 Oct;27(5):485-91
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Leidraad Laser en flitslamp. Utrecht: NVDV, 2016. Online beschikbaar op www.nvdv.nl. Laatst geraadpleegd op 10-07-2020.
- Ozcelik O, Haytac MC, Kunin A, Seydaoglu G. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 250–254

Lichttherapie (2021)

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van lichttherapie bij patiënten met lichen planus?

Inleiding

Lichttherapie beschrijft behandeling met UVA of UVB licht. UVB heeft een kortere golflengte ten opzichte van UVA en dringt hierdoor minder diep door in de huid. UVB wordt voornamelijk in de epidermis en oppervlakkige dermis geabsorbeerd terwijl UVA tot diep in de dermis kan doordringen. UVB geeft een fotochemische reactie via chromoforen (moleculen die UV straling opnemen) zoals DNA en induceren zo apoptose van onder andere keratinocyten en circulerende immuun cellen. Daarnaast stimuleert UVB de aanmaak van anti-inflammatoire prostaglandines. De meest voorkomende bijwerking van UVB therapie is erytheem. Daarnaast kan UVB zorgen voor vroegtijdige huidveroudering en het ontstaan van lentigines. UVB wordt onder andere toegepast bij de behandeling van constitutioneel eczeem, vitiligo, psoriasis en prurigo nodularis. [Vangipuram 2016]

UVA dringt dieper door in de huid waardoor het effect heeft op cellen en structuren die dieper in de huid liggen. Een belangrijk effect van UVA straling is het induceren van apoptose in T cellen. UVA wordt vaak gebruikt in combinatie met psoralenen, PUVA lichttherapie. Psoralenen kunnen zowel lokaal of systemisch worden toegepast en vormen, onder invloed van UVA straling, covalente bindingen tussen beide DNA strengen en induceren op deze manier apoptose. Daarnaast zorgt het voor immunosuppressie door onder andere het induceren van apoptose bij lymfocyten en antigeen presenterende cellen. [Sethi 2004, Johnson 1996] Een belangrijke bijwerking van PUVA therapie is het verhoogde risico op huidkanker. [Archier et al.2012] Daarnaast kan PUVA voor hyperpigmentatie en vroegtijdige huidveroudering zorgen. [Vangipuram 2016] PUVA therapie wordt onder andere toegepast bij psoriasis en constitutioneel eczeem.

Onderbouwing

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

- P: Patiënten met lichen planus (≥ 18 jaar)
I: Lichttherapie (UVA, UVB of PUVA)
C: Geen behandeling, placebo behandeling, andere behandelingen voor lichen planus
O: Zie hieronder

Uitkomstmaten

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

Primair:

- Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaar na drie tot zes maanden (cruciaal)
- Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten aan het na drie tot zes maanden (cruciaal)
- Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)

Secundair:

- Behandelingstevredenheid volgens patiënten (belangrijk)
- Verandering in kwaliteit van leven (belangrijk)
- Duur van remissie (belangrijk)

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage. [bijlage 2] Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze. Studies werden geïnccludeerd wanneer deze voldeden aan de elementen van de PICO. Interventies die niet in Nederland beschikbaar zijn, werden geëxcludeerd.

De uitkomst werd idealiter gemeten na 3 tot 6 maanden, maar studies met een andere follow-upduur zijn ook geïnccludeerd als indirecte vorm van bewijs. Primair werden er RCT's geïnccludeerd. Indien er voor een behandeling geen RCT's beschikbaar waren werden vergelijkende observationele studies geïnccludeerd.

Er werden in totaal 27 studies geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 25 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 4.

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

Samenvatting van de literatuur

Er zijn twee vergelijkende studies gevonden die het effect van UV behandeling bij lichen planus beschreven [Wackerngel 2007, Iraj 2011]. Beide studies onderzochten UV behandeling bij patiënten met cutane lichen planus maar slechts één van beide studies is een RCT. [Iraj 2011]

Narrow band (NB) UVB versus prednisolon 0,3mg/kg

In de RCT van Iraj et al. werd NB-UVB behandeling vergeleken met systemische behandeling met prednisolon bij 46 patiënten met cutane lichen planus in Iran. Patiënten werden geïnccludeerd als minstens 20% van de huid was aangedaan. Patiënten in de NB-UVB groep werden 3 keer per week behandeld gedurende 6 weken. Bij start van de studie werd bij alle 23 patiënten de *minimal erythema dose* (MED) vastgesteld. Vervolgens werden patiënten behandeld met 70% van de MED, met een maximum dosering van 9J/cm². Patiënten in de prednisolongroep werden gedurende 6 weken behandeld met 0,3mg/kg prednisolon. Patiënten werden na de behandeling niet vervolgd.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De mate van verandering in ernst van de ziekte werd na 6 weken vastgesteld op basis van de vermindering van pruritus, elevatie en erytheem van de laesies. Hoe de uiteindelijke score (mate van verbetering) werd vastgesteld wordt niet beschreven. In de NB-UVB groep liet 52,2% een complete verbetering zien, 47,89% een gedeeltelijke verbetering en 0% geen verbetering. In de prednisolongroep was dit respectievelijk 13%, 73,9% en 13%. Het verschil tussen beide groepen was statistisch significant verschillend waarbij de NB-UVB groep een grotere mate van verbetering liet zien ($p=0,008$).

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Patiënttevredenheid over de mate van verbetering werd na de behandeling van 6 weken vastgesteld middels een VAS-score van 0 tot 10, waarbij 10 de grootste mate van verbetering aangaf. In de prednisolongroep gaf 8,7% een uitstekende mate van verbetering aan (VAS 9-10) en 34,8% een goede/zeer goede mate van verbetering (VAS 6-7). In de NB-UVB groep scoorde 43,5% uitstekend en 43,8% goed/zeer goed. De mate van verbetering was statistisch significant hoger in de NB-UVB groep ($p=0,012$).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In geen van beide groepen traden significante bijwerkingen op.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met een niveau verlaagd aangezien er beperkingen waren in de opzet van de studie. De studie was niet geblindeerd en het proces van randomisatie wordt niet beschreven. Daarnaast is er afgewaardeerd wegens onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een zeer kleine onderzoekspopulatie. Tevens

is afgewaardeerd wegens indirectheid. De uitkomsten zijn bepaald na 6 weken, wat aanzienlijk korter is dan de termijn die bij het bepalen van de uitkomstmaten is vastgesteld, namelijk 3 tot 6 maanden. Bovendien is het niet duidelijk hoe de mate van verbetering volgens behandelaars precies is vastgesteld.

Conclusies – GRADE

NB-UVB vs prednisolon 0,3mg/kg

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars</p> <p>NB-UVB behandeling zou voor een grotere verbetering kunnen zorgen bij patiënten met cutane lichen planus in vergelijking met prednisolon, maar wij zijn hierover erg onzeker.</p> <p><i>Iraji 2011</i></p>
------------------	--

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten</p> <p>Mogelijk zorgt NB-UVB behandeling voor een grotere verbetering volgens patiënten met cutane lichen planus in vergelijking met prednisolon, maar wij zijn hierover erg onzeker.</p> <p><i>Iraji 2011</i></p>
------------------	--

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde</p> <p>Er is te weinig data bekend om hier een uitspraak over te doen.</p> <p><i>Iraji 2011</i></p>
------------------	--

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

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

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

NB-UVB versus PUVA

Wackernagel et al. vergeleken in een niet-gerandomiseerd retrospectief onderzoek NB-UVB met PUVA behandeling bij 28 patiënten met gedissemineerde lichen planus in Oostenrijk. Vijftien patiënten werden behandeld met 8-MOP capsules gevolgd door PUVA bestraling. Patiënten slikten 0,6mg/kg 8-MOP 1 uur vóór UVA bestraling (0,5-1,5 J/cm²). Indien patiënten klachten kregen na inname van 8-MOP, zoals misselijkheid, werd het middel vervangen door een minder sterke variant (5-MOP). Patiënten werden twee tot vier keer per week behandeld totdat verbetering optrad, patiënten besloten te stoppen of behandelaar de behandeling stopzette wegens onvoldoende resultaten. Gemiddeld werden patiënten 10,5 weken behandeld. Patiënten in de UVB groep werden twee tot vier keer per week behandeld gedurende gemiddeld 8,2 weken (golflengte 311nm, intensiteit 0,2-0,5 J/cm²). Follow-up was gemiddeld 20,5 weken in de PUVA groep (2-49 maanden) en 36,7 in de UVB groep (3-60 maanden).

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

Volledige respons gedefinieerd als het verdwijnen van meer dan 90% van de palpabele laesies. Wanneer dit tussen de 50 en 90% lag werd dit gedefinieerd als een partiele respons. In de PUVA

groep bereikte 67% een complete respons en 33% een partiele. In de UVB groep was dit respectievelijk 31% en 46%. De respons was significant beter in de PUVA groep ($p=0,04$).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de PUVA groep kregen 2 van de 15 patiënten (13%) last van misselijkheid na inname van 8-MOP psoraleen. Na overstap naar 5-MOP verdween deze bijwerking. In de UVB groep werden geen bijwerkingen gerapporteerd. Het relatieve risico is hierbij 4,38 (95% BI: 0,23 tot 83,62).

Duur van remissie

In de PUVA groep werd na een gemiddelde follow-up van 20,5 maanden (range 2-49 maanden) bij 7 van de 15 patiënten (47%) een verergering of recidief van de ziekte gezien. In de UVB groep was dit het geval bij 3 van de 10 patiënten (30%) na een gemiddelde follow-up van 35,7 maanden (range 3-60 maanden), het relatieve risico hierbij is 1,56 (95% BI: 0,52 tot 4,63).

Overige overwegingen

De kwaliteit van bewijs voor UVA of UVB behandeling bij patiënten met lichen planus is erg laag. Dit komt met name door het kleine aantal patiënten wat geïnccludeerd is. Ook werden de uitkomstmaten in de gevonden studies niet duidelijk gerapporteerd. In de studie van Wackernagel et al. werd een respons gedefinieerd als het percentage afname van oppervlakte van laesies gebruikt. Er werd niet omschreven hoe dit percentage werd bepaald. In de studie van Irajii et al. is helemaal niet omschreven hoe een respons werd gedefinieerd.

Bij een contra-indicatie voor systemische therapie, bij bijwerking op of onvoldoende effectiviteit van systemische therapie kan lichttherapie een optie zijn.

Qua bijwerkingenprofiel lijken zowel UVA als UVB een gunstige optie. De enige bijwerking die gerapporteerd werd in de studies is misselijkheid na toediening van de psoraleen 8-MOP. Dit probleem werd verholpen door over te schakelen naar een minder sterke variant en zorgde er niet voor dat patiënten stopten met de behandeling. Belangrijk te vermelden is dat de studies in verschillende landen zijn uitgevoerd met hoogstwaarschijnlijk verschillende huidtypes (Iran versus Oostenrijk). Dit kan van invloed zijn geweest op onder andere het wel of niet optreden van cutane bijwerkingen.

Aanbevelingen

Bij patiënten met cutane lichen planus die zeer uitgebreid is of die niet of onvoldoende reageert op lokale behandeling kan lichttherapie overwogen worden. Zowel smalspectrum UVB als (P)UVA behandeling zijn beschreven.

Lichttherapie kan overwogen worden bij een contra-indicatie voor, bijwerkingen op of onvoldoende effectiviteit van systemische therapie.

Referenties

- Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, Aractingi S, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Misery L, Paul C, Ortonne JP, Richard MA. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. 2012 May;26 Suppl 3:22-31.
- Irajii F, Faghihi G, Asilian A, Siadat AH, Larijani FT, Akbari M. Comparison of the narrow band UVB versus systemic corticosteroids in the treatment of lichen planus: A randomized clinical trial. J Res Med Sci. 2011 Dec;16(12):1578-82.
- Johnson R, Staiano-Coico L, Austin L, Cardinale I, Nabeya-Tsukifuji R, Krueger JG. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. Photochem Photobiol. 1996;63(5):566.
- Sethi G, Sodhi A. Role of p38 mitogen-activated protein kinase and caspases in UV-B-induced apoptosis of murine peritoneal macrophages. Photochem Photobiol. 2004 Jan;79(1):48-54.
- Vangipuram R, Feldman SR. Oral Dis. 2016 May;22(4):253-9. Ultraviolet phototherapy for cutaneous diseases: a concise review.
- Wackernagel A, Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2007 Feb;23(1):15-9.

Fotodynamische therapie (2021)

Uitgangsvraag

Wat zijn de effectiviteit en risico's van fotodynamische therapie (PDT) bij lichen planus?

Inleiding

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

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

Onderbouwing

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

- P: Patiënten met lichen planus (≥18 jaar)
- I: Fotodynamische therapie
- C: Geen behandeling, placebo behandeling, andere behandelingen voor lichen planus
- O: Zie hieronder

Uitkomstmaten

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

Primair:

- Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten aan het na drie tot zes maanden (cruciaal)
- Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)
- Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaar na drie tot zes maanden (cruciaal)

Secundair:

- Behandelingstevredenheid volgens patiënten (belangrijk)
- Verandering in kwaliteit van leven (belangrijk)
- Duur van remissie (belangrijk)

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage. [bijlage 2] Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze. Studies werden geïncludeerd wanneer deze voldeden aan de elementen van de PICO. Interventies die niet in Nederland beschikbaar zijn, werden geëxcludeerd. Primair werden er RCT's geïncludeerd. Indien er voor een behandeling geen RCT's beschikbaar waren werden vergelijkende observationele studies geïncludeerd.

Er werden in totaal 28 studies geïncludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 23 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage 4.

Alle gerandomiseerde studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool. [Higgins 2016] De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE. Niet-vergelijkende observationele studies worden niet middels GRADE beoordeeld, deze worden separaat beschreven. Observationele studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Newcastle-Ottawa Quality Assessment. [Wells 2013] Risk of bias beoordelingen zijn toegevoegd als bijlage. [bijlage 6]

Samenvatting van de literatuur

PDT versus corticosteroïden

In totaal zijn er vier gerandomiseerde gecontroleerde studies geïnccludeerd die PDT vergeleken met lokale corticosteroïden als behandeling bij lichen planus. [Mostafa 2017, Bakhtiari 2017, Jajarm 2015, Helgesen 2015] Drie van deze studies includeerden patiënten met orale lichen planus.[Mostafa 2017, Bakhtiari 2017, Jajarm 2015] en één studie includeerde vrouwen met genitale lichen planus [Helgesen 2015].

PDT versus triamcinolonacetonide mond pasta 0,1%

Mostafa et al. voerden een RCT uit in Saoedi-Arabië. Zij randomiseerden 20 patiënten in twee gelijke groepen en vergeleken PDT met het gebruik van triamcinolonacetonide mond pasta 0,1%. De groepen waren op de belangrijkste karakteristieken gelijk bij de start van de studie. PDT werd éénmaal per week toegediend gedurende twee maanden. Patiënten werden gevraagd gedurende vijf minuten te gorgelen met methyleenblauw oplossing in water. Vervolgens werd een diodelaserbehandeling (golflengte 660 nm, intensiteit 100–130 mW/cm²) toegepast. Triamcinolonacetonide werd driemaal daags aangebracht gedurende twee maanden. Patiënten werden vervolgd tot twee maanden na behandeling.

PDT versus dexamethason mondspoeling 0,1mg/ml

In de studies van Bakhtiari et al. en Jajarm et al. werd PDT vergeleken met dexamethason mondspoeling 0,1mg/ml.

In de studie van Bakhtiari et al. werden 30 patiënten in Iran vier keer behandeld met PDT gedurende twee weken. Patiënten gorgelde methyleenblauw 10 minuten en 5 minuten gevolgd door behandeling met de diodelaser (golflengte 630 nm, intensiteit 7,2–14,4 J/cm²). Behandeling vond plaats op dag 1, 4, 7 en 14. In de corticosteroïdgroep gebruikten 30 patiënten viermaal per dag dexamethason mondspoeling gedurende twee weken. Patiënten werden vervolgd tot 90 dagen na start van behandeling waarbij patiënten geëvalueerd werden op dag 15, 30, 60 en 90 na start van de behandeling.

Ook in de RCT van Jajarm et al. werd PDT vergeleken met dexamethason mondspoeling 0,1mg/ml. Elf patiënten in Iran werden gedurende één maand tweemaal per week behandeld met PDT.

Patiënten werden geïnstrueerd te gorgelen met toluidineblauw oplossing, 10 minuten voor de behandeling met de laser (golflengte 630 nm, intensiteit 10 mW/cm²) welke plaatsvond gedurende 2,5 minuut. In de dexamethasongroep gebruikten veertien patiënten viermaal per dag dexamethason 0,5mg/ml mondspoeling gedurende 1 maand. Patiënten werden vervolgd tot 1 maand na het einde van behandeling.

In beide studies werd dexamethason na 30 minuten gevolgd door een mondspoeling met nystatine om orale candidiasis te voorkomen.

PDT versus clobetasolpropionaat zalf 0,05%

In de studie van Helgesen et al. werden 37 vrouwen in Noorwegen geïnccludeerd met genitale lichen planus. Twintig vrouwen werden éénmalig behandeld met PDT (golflengte 633 nm, intensiteit 40-100mW/cm²) waarbij hexaminolevulinaat werd gebruikt als *photosensitiser*. De laesies werden gedurende 20-50 minuten belicht. Vrouwen in de clobetasolpropionaatgroep gebruikten éénmaal per dag clobetasolpropionaat zalf 0,05% gedurende 6 weken. Na 6 weken mochten patiënten in beide groepen clobetasolpropionaat gebruiken indien nodig. Klinische evaluatie vond plaats op week 0, 6 en 24. Na 48 weken vulden patiënten een vragenlijst in waarin patiënten gevraagd werd naar tevredenheid over de behandeling. Aangezien patiënten na 6 weken clobetasolpropionaat naar eigen inzicht mochten gebruiken, zullen alleen de resultaten van de klinische evaluaties tot aan 6 weken na behandeling meegenomen worden.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De studie van Mostafa et al. rapporteerde uitkomsten die betrekking hebben op de ernst van lichen planus. De Thongprasom sign score werd gebruikt als maat voor de ernst van de laesies. De uitkomsten werden gemeten na 1,2, en 5 weken en na 2 maanden. Na twee maanden was de gemiddelde score met 1,95 punten significant lager in de PDT groep (95% BI 3,65 tot 0,26), namelijk 1,84 versus 3,79.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Pijn werd gemeten met een VAS-score die werd weergegeven met een getal tussen 0 en 10. Twee maanden na start van behandeling was gemiddelde VAS-score significant lager in de PDT groep, namelijk $1,5 \pm 3,17$ versus $5,8 \pm 3,43$ ($p=0,004$).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Dit werd niet onderzocht.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit RCT's. Voor de uitkomstmaat effectiviteit is de bewijskracht me een niveau verlaagd aangezien er meerdere beperkingen waren in de opzet van de studie. Het was onduidelijk of de gebruikte randomisatiemethode valide was en de studie is niet geblindeerd wat mogelijk van invloed is op subjectieve uitkomstmaten als ernst en pijn. Daarnaast is afgewaardeerd met een niveau voor onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op zeer kleine onderzoekspopulatie van slechts 20 patiënten. Tevens is afgewaardeerd wegens indirectheid. De uitkomsten zijn bepaald na 2 maanden wat korter is dan de termijn van 3 tot 6 maanden die in de PICO omschreven is.

PDT versus dexamethason mondspoeling 0,1mg/ml

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

Zowel Bakhtiari et al. als Jajarm et al. gebruikten de Thongprasom sign score als maat voor ernst van de laesies.

Beide studies rapporteerden geen gemiddelde scores met spreidingsmaten, maar het was enkel mogelijk om frequentiematen (mediaan en de inter-quartile range (IQR)) af te leiden.

In de studie van Jajarm et al. nam de mediane score in de PDT groep af van 4 op de baseline (IQR=1) af naar 3 (IQR =1) na 1 maand. In de dexamethasongroep was de score op de baseline 3 (IQR=2) en na 1 maand was dit onveranderd. Het verschil tussen beide groepen was zowel bij start van de studie als na 1 maand niet significant.

In de studie van Bakhtiari et al. nam de mediane score in de PDT groep af van 4 op de baseline (IQR=1) af naar 3 (IQR =2) op dag 90. In de dexamethasongroep was de score bij start van de studie 4 (IQR=1) en na 90 dagen was dit onveranderd. Het verschil tussen beide groepen was zowel bij start van de studie als na 90 dagen niet significant.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Voor het scoren van pijn gebruikten Bakhtiari et al. en Jajarm et al. de VAS-score, die werd weergegeven met een getal tussen 0 en 10.

In de studie van Bakhtiari et al. werden de resultaten van deze uitkomstmaat alleen beschreven en werden er geen data gegeven. Beide behandelingen gaven een significante verbetering van de pijnscore waarbij de mate van verbetering statistisch niet significant verschilde tussen beide groepen.

Jajarm et al. bepaalden de mate van verbetering in VAS-score na behandeling. De gemiddelde verbetering in VAS-score was significant hoger in de dexamethasongroep, namelijk $53,71\% \pm 18,63$ verbetering versus $25,09 \pm 15,4$ ($p < 0,001$).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de studie van Jajarm et al. werden geen complicaties of bijwerkingen gerapporteerd. Bakhtiari et al. beschreven deze uitkomstmaat niet.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit RCT's. Voor de uitkomstmaat effectiviteit is de bewijskracht met een niveau verlaagd aangezien er meerdere beperkingen waren in de opzet van de studies. Zo was het in twee van de drie studies onduidelijk of de gebruikte randomisatiemethode valide was en waren geen van de studies geblindeerd wat mogelijk van invloed is op subjectieve uitkomstmaten als ernst en pijn. Daarnaast is afgewaardeerd met een niveau voor onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op zeer kleine onderzoekspopulatie. Tevens is afgewaardeerd wegens indirectheid. De uitkomsten zijn bepaald zijn in één studie bepaald na 90 dagen maar in de andere studies was de follow-up duur te kort.

PDT versus clobetasol propionaat 0,05%

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De onderzoekers in de studie van Helgesen et al. ontwikkelden een score systeem om de ernst van de laesies te scoren, de Genital Erosive Lichen Planus (GELP) score. Hierbij werden de oppervlakte van de laesie, de mate van erytheem en druk-geïnduceerde pijn meegenomen. De gemiddelde afname in GELP score was in de PDT groep na 6 weken 25% vergeleken met 22% in de clobetasolgroep. De verschillen waren niet statistisch significant.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Patiënten gaven in beide groepen een vermindering van pijnscore aan na behandeling, deze vermindering verschilde niet statistisch significant tussen beide groepen. Na zes weken was de pijnscore in de PDT groep verminderd met 38% en in de clobetasolgroep met 55%.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de PDT groep werden in totaal 17 bijwerkingen gerapporteerd. Negen patiënten hadden de eerste vier dagen na behandeling last van dysurie, vier patiënten gaven aan minimaal vaginaal bloedverlies te hebben tot zeven dagen na behandeling, één patiënt die al bekend was met rugklachten gaf ischias (*sciatic pain*) aan direct na behandeling en één patiënt ontwikkelde een vestibulaire neuritis 1 week na PDT. Bij twee patiënten met in de voorgeschiedenis vaginale adhesies, werden nieuwe adhesies vastgesteld.

In de clobetasolgroep werden 18 bijwerkingen gerapporteerd. Acht patiënten gaven aan pijn te ervaren bij het aanbrengen van de zalf. Vier patiënten hadden last van jeuk, twee patiënten ervoeren vaginale bloedingen, twee patiënten ontwikkelden een vaginale candidiasis en twee patiënten ontwikkelden een genitale herpesinfectie tijdens de behandeling.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

De patiënttevredenheid over de PDT behandeling werd na 48 weken gescoord op een schaal van 0 tot 10. Gemiddeld scoorde de behandeling een 8. Negentien van de 20 patiënten die behandeld waren met PDT gaven aan opnieuw voor deze behandeling te kiezen mocht dit nodig zijn. Er zijn geen gegevens bekend over de patiënttevredenheid van patiënten in de clobetasolgroep.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit RCT's. Voor de uitkomstmaten effectiviteit en het optreden van bijwerkingen is de bewijskracht met een niveau verlaagd aangezien er een beperking was in de opzet van de studie. Patiënten niet geblindeerd. En hoewel de onderzoeker die patiënten onderzocht dit wel was, werd voor het bepalen van de ernst van de ziekte een score gebruikt waarin ook pijn werd meegenomen. Daarnaast is afgewaardeerd met een niveau voor onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op zeer kleine onderzoekspopulatie van slechts 37 patiënten. Tevens is afgewaardeerd wegens indirectheid. De uitkomsten zijn bepaald na 6 weken, wat korter is dan de termijn die in de PICO wordt omschreven. Voor de uitkomstmaat behandelingstevredenheid is niet afgewaardeerd aangezien deze uitkomstmaat na 48 weken werd bepaald.

Conclusies – GRADE

PDT versus triamcinolonacetonide 0,1%

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars PDT zou in vergelijking met triamcinolonacetonide 0,1% voor een enigszins lagere Thongprasom sign score kunnen zorgen bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over. <i>Mostafa 2017</i>
------------------	---

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten Mogelijk zorgt PDT in vergelijking met triamcinolonacetonide 0,1% voor een grotere afname in pijnscore na 2 maanden behandelen bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over. <i>Mostafa 2017</i>
------------------	---

-	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie Er zijn geen data bekend.
---	--

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

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

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

PDT versus dexamethason 0,5mg/5ml mondspoeling

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars Mogelijk is er geen verschil in het effect op de Thongprasom sign score tussen PDT en dexamethason mondspoeling 0,1mg/ml, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over. <i>Bakhtiari 2017, Jajarm 2015</i>
------------------	---

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten PDT zou mogelijk voor een lagere pijnscore kunnen zorgen in vergelijking met dexamethason mondspoeling 0,1mg/ml bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over. <i>Bakhtiari 2017, Jajarm 2015</i>
------------------	---

Zeer laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie
------------------	---

	<p>Er is te weinig bewijs beschikbaar over het optreden van bijwerkingen bij PDT therapie in vergelijking met dexamethason mondspoeling 0,1mg/ml bij patiënten met orale lichen planus.</p> <p><i>Jajarm 2015</i></p>
--	---

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

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

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

PDT versus clobetasol propionaat 0,05%

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens onderzoekers</p> <p>PDT en clobetasol propionaat 0,05% hebben mogelijk een vergelijkbaar effect op de GELP score bij genitale lichen planus na 6 weken behandelen, maar de werkgroep is hier erg onzeker over.</p> <p><i>Helgesen 2015</i></p>
------------------	--

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten</p> <p>Het effect op de pijnscore bij patiënten met genitale lichen planus is mogelijk vergelijkbaar tussen PDT en clobetasol propionaat 0,05% na 6 weken behandelen.</p> <p><i>Helgesen 2015</i></p>
------------------	---

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten dat een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>Het is niet duidelijk of er een verschil zit tussen PDT en clobetasol propionaat 0,05% en het optreden van bijwerkingen bij patiënten met genitale lichen planus.</p> <p><i>Helgesen 2015</i></p>
------------------	---

Laag	<p>Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten</p> <p>Er is onvoldoende data bekend.</p> <p><i>Helgesen 2015</i></p>
-------------	---

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

-	<p>Uitkomstmaat: Duur van remissie</p>
---	--

Er zijn geen data bekend.

PDT versus placebo

Er is één studie gevonden die PDT met een placebo vergelijkt bij de behandeling van OLP. [Lavaee 2019] Acht patiënten met bilaterale OLP laesies werden geïncludeerd. Beide kanten werden toluidine blauw (1mg/ml NaCl). Vervolgens werd de ene zijde gedurende 10 minuten behandeld met een diodelaser (golflengte 660 nm, intensiteit 19,23 J/cm²) gedurende 10 minuten, en de andere zijde met een placebolaser. De onderzoekers die de laesies beoordeelden en de patiënten waren niet op de hoogte aan welke zijde welke behandeling was toegepast. Patiënten werden drie keer behandeld, op dag 1, 7 en 14. Omdat vervolgens alle patiënten vanaf dag 21 behandeld werden met topicale corticosteroïden zullen alleen de resultaten van de eerste controle na 21 dagen besproken worden.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

Om de ernst van de laesies te bepalen werden de Thongprasom sign score en de *clinical severity index* (CSI) gebruikt. De Thongprasom score gaat van 0 (geen laesies) tot 5 (witte striae met erosie van >1cm²). De CSI wordt berekend op basis van aanwezigheid van reticulair/hyperkeratotische gebieden, erosieve/erythemateuze gebieden en ulceratieve gebieden.

Na drie weken was de Thongprasom sign score in de met PDT behandelde gebieden na behandeling met gemiddeld $-1,87 \pm 1,25$ punten afgenomen. In de gebieden die met placebo waren behandeld was de score met gemiddeld $-0,25 \pm 0,71$ punten afgenomen. De afname was alleen in de PDT groep significant ($p=0,017$).

Na drie weken was de CSI in de met PDT behandelde gebieden na behandeling met gemiddeld $-1,68 \pm 1,07$ punten afgenomen. In de gebieden die met placebo waren behandeld was de score met gemiddeld $-0,06 \pm 0,18$ punten afgenomen. De afname was alleen in de PDT groep significant ($p=0,017$).

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Patiënten gaven de mate van pijn aan met een VAS-score die werd weergegeven met een getal tussen 0 en 10. Na drie weken was de VAS-score in de met PDT behandelde gebieden na behandeling met gemiddeld $-4,12 \pm 4,12$ punten afgenomen. In de gebieden die met placebo waren behandeld was de score met gemiddeld $-2,75 \pm 2,25$ punten afgenomen. De afname was in beide groepen significant ($p < 0,05$). De afname verschilde niet significant tussen beide groepen ($p=0,340$).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd gedurende de studie.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Patiënten en de onderzoekers die patiënten beoordeelden waren geblindeerd. Er is met een niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een zeer kleine onderzoekspopulatie van 8 patiënten. Tevens is afgewaardeerd wegens indirectheid. De uitkomsten zijn bepaald na 3 weken, wat korter is dan de termijn die in de PICO wordt beschreven.

Conclusies – GRADE

PDT versus placebo

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars
------	---

	PDT zorgt mogelijk voor een grotere afname van de Thongprasom sign score en de severity index dan een placebo bij patiënten met orale lichen planus. <i>Lavaee 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten PDT zorgt mogelijk niet voor een grotere afname van pijnscore dan een placebo bij patiënten met orale lichen planus. <i>Lavaee 2019</i>
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie Er zijn onvoldoende data beschikbaar.
-	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

De kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van PDT bij LP is erg laag. Dit komt onder andere door beperkingen in studieopzet en kleine onderzoekspopulaties. Het is lastig om een uitspraak te doen over de bijwerkingen van PDT. De enige studie die dit beschreef rapporteerde mogelijk ook klachten van patiënten die niet gerelateerd waren aan de behandeling.

Aanbevelingen

Wegens gebrek aan bewijs en praktijkervaring wordt fotodynamische therapie bij patiënten met lichen planus afgeraden.

Referenties

- Bakhtiari S, Azari-Marhabi S, Mojahedi SM, Namdari M, Rankohi ZE, Jafari S. Comparing clinical effects of photodynamic therapy as a novel method with topical corticosteroid for treatment of Oral Lichen Planus. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017 Dec;20:159-164.
- Helgesen AL, Warloe T, Pripp AH, Kirschner R, Peng Q, Tanbo T, Gjersvik P. Vulvovaginal photodynamic therapy vs. topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2015 Nov;173(5):1156-62.
- Jajarm HH, Falaki F, Sanatkhan M, Ahmadzadeh M, Ahrari F, Shafae H. A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial. Lasers Med Sci. 2015 Jul;30(5):1475-80.
- Lavaee F, Shadmanpour M. Comparison of the effect of photodynamic therapy and topical corticosteroid on oral lichen planus lesions. Oral Dis. 2019 Nov;25(8):1954-1963.

- Mostafa D, Moussa E, Alnouaem M. Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017 Sep;19:56-66.
- Pazos M, Nader HB. Effect of photodynamic therapy on the extracellular matrix and associated components. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Aug;40(8):1025-35

Systemische therapie (2021)

Uitgangsvraag

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

Inleiding

In dit hoofdstuk wordt behandeling met systemische therapie voor patiënten met lichen planus (LP) besproken. In deze module wordt uitgezocht wat de effectiviteit en risico's/ongunstige effecten zijn van systemische therapie bij LP.

Acitretine

Acitretine behoort tot de groep van retinoïden en is een synthetisch derivaat van vitamine A (retinol). Retinoïden binden zich met verschillende affiniteit aan 2 typen retinoidreceptoren, de retinoïnezuurreceptoren (RAR's) en de retinoid-X-receptoren (RXR's), en hun subtypen: alfa, bèta en gamma. De retinoidreceptoren bevinden zich uitsluitend in de celkern. Na activering fungeren deze receptoren als transcriptiefactoren die de genexpressie reguleren. Het effect is zowel inductie van de celdifferentiatie als remming van de proliferatie. Hierdoor wordt het werkingsmechanisme bij de verschillende indicaties grotendeels verklaard. Het is niet bekend welke van de doelwitgenen die worden gereguleerd door retinoïden, zijn betrokken bij het remmen van tumorvorming. Acitretine is geregistreerd voor de behandeling van lichen ruber planus. Bij voorschrijven van acitretine is intensieve controle door middel van laboratoriumonderzoek noodzakelijk. Zie voor een monitoringsschema bijlage 13. Patiënten die worden behandeld met acitretine mogen geen bloeddonor zijn gedurende de behandeling en tot 3 jaar na staken hiervan in verband met de teratogeniteit van acitretine en etretinaat.

Zwangerschap

Acitretine is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap. Het is teratogeen en kan worden omgezet in het eveneens teratogene etretinaat. Er bestaat een hoog risico op spontane abortus en op ernstige aangeboren afwijkingen bij het kind, waaronder craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en afwijkingen van het centraal zenuwstelsel, het skelet en de thymus. Voor acitretine is een zwangerschapspreventieprogramma (ZPP) van kracht. Zwangerschap dient te worden uitgesloten met een zwangerschapstest en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient adequate anticonceptie te worden toegepast vanaf ten minste 1 maand voor aanvang van de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 jaar na staken ervan (vanwege de lange halfwaardetijd van etretinaat). Bij voorkeur vinden zwangerschapstest, het voorschrijven en het afleveren op dezelfde dag plaats. Raadpleeg voor meer informatie over anticonceptiemethoden, vervolgconsulten en voorlichtingsmateriaal het Farmacotherapeutisch Kompas.

Methotrexaat

Methotrexaat (MTX) is een antimetabool. Het wordt via actief transport door de 'reduced folate carrier' (RFC) transporter opgenomen in de cel en daar gepolyglutamaatvormen. De polyglutamaatvormen binden aan dihydrofolaatreductase (DHFR), het enzym dat dihydrofoliumzuur omzet in tetrahydrofoliumzuur. Dit remt indirect het enzym thymidylaatsynthetase (TS), waardoor de DNA-synthese wordt verstoord. Methotrexaat heeft een geregistreerde (dermatologische) indicatie voor ernstige, therapieresistente psoriasis en artritis psoriatica. Het wordt off-label toegepast bij ernstig constitutioneel eczeem in de tweedelijnszorg bij volwassenen en kinderen > 2 jaar na falen van intensieve lokale therapie of indien afbouwen van (zeer) sterk werkende dermatocorticosteroiden niet lukt. Het exacte werkingsmechanisme bij de verschillende indicaties, is niet opgehelderd. Mogelijk is de werking een gevolg van anti-inflammatoir of immunosuppressief effect. De dosering methotrexaat is *eenmaal* per week!

Bij voorschrijven van methotrexaat is controle door middel van laboratoriumonderzoek noodzakelijk. Zie voor een monitoringsschema bijlage 13. Methotrexaat is niet geregistreerd voor lichen planus.

De werkgroep adviseert om methotrexaat met 15mg per week te starten gedurende 3 maanden. Pas na deze periode zo nodig de dosering op geleide van bijwerkingen en effect aan. Dit advies is gebaseerd op EDF-richtlijn en expert opinion.

Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine is geregistreerd voor de dermatologische indicaties fotodermatosen, discoïde lupus erythematoses en systemische lupus erythematoses (SLE).

Hydroxychloroquine is een 4-aminochinolonderivaat en heeft een gelijkende molecuulstructuur als chloroquine. Aan chloroquine werd een hydroxyethylgroep toegevoegd om de toxiciteit te reduceren. Over het exacte werkingsmechanisme van hydroxychloroquine bij de diverse indicaties is weinig bekend.

Hydroxychloroquine is cumulatief in zijn werking en heeft enige weken nodig om zijn therapeutisch effect te bereiken bij reumatische aandoeningen, terwijl milde bijwerkingen relatief vroeg kunnen optreden. De fabrikant adviseert voor reumatische aandoeningen de behandeling te staken als er na 6 maanden geen verbetering is opgetreden. Hydroxychloroquine is niet geregistreerd voor de behandeling van lichen planus. Oogheelkundig onderzoek is geïndiceerd voorafgaand aan de behandeling en daarna periodiek. Retinatoxiciteit is dosisafhankelijk; bij dosering <5,0 mg/kg/dag is er weinig kans op. In verband met kans op beenmergdepressie dient het bloedbeeld regelmatig gecontroleerd te worden. Controleer bij langdurige behandeling periodiek de skeletspierfunctie en peesreflexen.

De werkgroep adviseert de volgende dosering van hydroxychloroquine: 200-400 mg per dag. Dit advies is gebaseerd op EDF-richtlijn en expert opinion.

Mycofenolzuur en Mycofenolaatmofetil

Mycofenolzuur remt de proliferatie van B- en T-lymfocyten. Het blokkeert de 'de novo'-synthese van guanosinenucleotide door reversibele remming van inosinemonofosfaatdehydrogenase. Een orale dosis van 1 g mycofenolaatmofetil (Cellcept®) komt ongeveer overeen met 720 mg mycofenolzuur (Myfortic®), uitgedrukt in gehalte mycofenolzuur. Mycofenolaatmofetil en mycofenolzuur verschillen in farmacokinetiek en kunnen daarom niet zomaar worden verwisseld. Na orale toediening wordt mycofenolaatmofetil snel en vrijwel volledig geabsorbeerd en presystemisch gehydrolyseerd tot de actieve metabool mycofenolzuur. Intraveneus toegediend mycofenolaatmofetil wordt snel en volledig gemetaboliseerd tot mycofenolzuur.

Bij voorschrijven van mycofenolzuur of mycofenolaatmofetil is controle door middel van laboratoriumonderzoek noodzakelijk. Zie voor een monitoringsschema bijlage 13. Blootstelling aan zonlicht moet worden beperkt en blootstelling aan UV-licht moet worden vermeden vanwege een verhoogd risico op lymfomen of andere maligniteiten, vooral van de huid. Gebruik van zonnebrandcrème wordt aanbevolen.

Mycofenolzuur wordt experimenteel toegepast bij verschillende aandoeningen, waaronder reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, pemphigus vulgaris en myasthenia gravis. Mycofenolzuur c.q. mycofenolaatmofetil is niet geregistreerd voor lichen planus.

Corticosteroiden - glucocorticosteroiden

Corticosteroiden zijn steroiden die door de bijnierschors worden geproduceerd en de synthetische afgeleiden daarvan. De corticosteroiden worden onderverdeeld in corticosteroiden met een overwegend glucocorticoïde werking en met een overwegend mineralocorticoïde werking. De glucocorticoïde werking berust hoofdzakelijk op de regulering van het koolhydraatmetabolisme, de mineralocorticoïde werking vooral op de regulering van de elektrolytenbalans. Hydrocortison en cortison hebben zowel een glucocorticoïde als een mineralocorticoïde werking. Lichaamseigen corticosteroiden zijn hydrocortison en cortison en aldosteron.

Het werkingsmechanisme van corticosteroiden berust op diverse mechanismen. Corticosteroiden binden intracellulair aan de corticosteroidreceptor, waarna dit complex de celkern binnendringt. Dit complex beïnvloedt de vorming van mRNA, dat voor bepaalde eiwitten codeert. Hierdoor wordt de synthese van diverse eiwitten verhoogd. De ontstekingsremmende en immunomodulerende eigenschappen verlopen via dit mechanisme. Als gevolg van dit mechanisme duurt het enkele uren voordat deze werking van corticosteroiden intreedt. Verder hebben corticosteroiden een specifiek effect op membraangebonden glucocorticosteroidreceptoren. Dit effect treedt op bij doseringen waarbij de intracellulaire receptoren verzadigd zijn, in elk geval vanaf 30 mg prednison per dag en mogelijk reeds bij doseringen vanaf 7,5 mg prednison per dag. De werking via dit mechanisme treedt snel in, na intraveneuze toediening binnen enkele seconden tot minuten.

Glucocorticoïden hebben een zeer breed werkingspectrum, analoog aan het endogene cortisol. Ze worden in hogere doseringen gebruikt vanwege hun ontstekingsremmende en immunosuppressieve werking. Het effect van glucocorticosteroiden daarbij is onderdrukking van ontstekingsreacties van verschillende oorsprong, zoals trauma, allergie, auto-immuunziekte en regulering van de koolhydraat-, eiwit- en vetstofwisseling.

Bij verscheidene huidaandoeningen worden systemisch toegepast: betamethason, dexamethason, methylprednisolon, prednisolon, prednison en triamcinolonacetonide. Betamethason is geregistreerd voor lichen planus. Zie voor de mogelijke bijwerkingen en voorzorgsmaatregelen (zoals indicatie voor het gebruik van osteoporose profylaxe) het Farmacotherapeutisch kompas. Dit geldt voor zowel corticosteroiden per os als intramusculair.

Ciclosporine

Ciclosporine is een calcineurineremmer. Het mechanisme is gebaseerd op de remming van fosfatase calcineurine in T-cellen. Hierdoor daalt de productie en afgifte van interleukine 2 en wordt de T-cel activatie geremd. In de dermatologie heeft ciclosporine (alleen de orale toediening) een geregistreerde toepassing bij psoriasis en constitutioneel eczeem (beide indicaties zijn bij kinderen niet geregistreerd, NKFK). Cutane toepassing (20 mg/g) in een lipogel lijkt effectief bij matig ernstige plaque psoriasis, toepassing in een crème niet.

Systemische toepassing (p.o. en parenterale toediening) van ciclosporine is niet geregistreerd voor lichen planus. Het wordt vooral gemetaboliseerd door CYP3A4 door hydroxylering en demethylering tot ong. 15 inactieve metabolieten. Bij voorschrijven van ciclosporine is controle door middel van laboratoriumonderzoek noodzakelijk. Zie voor een monitoringsschema bijlage 13. Ruime ervaring met ciclosporine tijdens de zwangerschap wijst niet op een toename van aangeboren afwijkingen (zwangerschaps categorie C, Australische classificatie, d.w.z. geneesmiddelen waarvan bekend is of waarvan op basis van hun farmacologische effecten wordt aangenomen, dat zij schadelijke effecten veroorzaken bij de foetus of neonaat zonder misvormingen te veroorzaken).

Ciclosporine wordt als potentieel carcinogeen beschouwd; na langdurig gebruik neemt het risico op lymfomen en huidkanker toe. Het ontstaan van maligniteiten (met name van de huid) is gemeld; regelmatige inspectie en histologisch onderzoek van verdachte laesies wordt aanbevolen.

Onderbouwing

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

- P: Patiënten met lichen planus (≥18 jaar)
- I: Systemische therapie
- C: Geen behandeling, placebo behandeling, andere behandelingen voor lichen planus
- O: Zie hieronder

Uitkomstmaten

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

Primair:

- *Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaar na drie tot zes maanden (cruciaal)*
- *Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten aan het na drie tot zes maanden (cruciaal)*
- *Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie (cruciaal)*

Secundair:

- *Behandelingstevredenheid volgens patiënten (belangrijk)*
- *Verandering in kwaliteit van leven (belangrijk)*
- *Duur van remissie (belangrijk)*

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage. [bijlage 2] Zie voor een overzicht hoofdstuk Verantwoording, onderdeel werkwijze. Studies werden geïnccludeerd wanneer deze voldeden aan de elementen van de PICO. Interventies die niet in Nederland beschikbaar zijn, werden geëxcludeerd. De uitkomst werd idealiter gemeten na 3 tot 6 maanden, maar studies met een andere follow-upduur zijn ook geïnccludeerd als indirecte vorm van bewijs. Primair werden er RCT's geïnccludeerd. Indien er voor een behandeling geen RCT's beschikbaar waren werden vergelijkende observationele studies geïnccludeerd.

Er werden in totaal 50 studies geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 40 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie

zijn benoemd in de tabel in bijlage 4. Aanvullend zijn er nog 7 studies aan het hoofdstuk toegevoegd. Alle gerandomiseerde studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Cochrane Risk of Bias Tool. [Higgins 2016] De bewijskracht van de uitkomsten is beoordeeld volgens GRADE. Niet-vergelijkende observationele studies worden niet middels GRADE beoordeeld, deze worden separaat beschreven. Observationele studies zijn beoordeeld op risk of bias middels de Newcastle-Ottawa Quality Assessment. [Wells 2013] Risk of bias beoordelingen zijn toegevoegd als bijlage. [bijlage 6]

Samenvatting van de literatuur

Acitretine

Acitretine 30mg/dag versus placebo

Lauerberg et al. voerden een RCT uit in Denemarken waarin zij acitretine met een placebo vergeleken als behandeling bij patiënten met lichen planus. Zij randomiseerden 65 patiënten met lichen planus, met of zonder betrokkenheid van slijmvliezen. Tweeëndertig patiënten gebruikten 30mg acitretine per dag, verdeeld over 3 doses, gedurende 8 weken. In de controlegroep gebruikten 33 patiënten een placebo, identiek in uiterlijk aan acitretine, volgens eenzelfde schema. Zowel patiënt als onderzoeker waren geblindeerd. Na 8 weken volgde een tweede fase en werden patiënten in beide groepen behandeld met 20-50gr acitretine per dag gedurende 8 weken. De resultaten van de tweede fase zijn niet relevant voor onze uitgangsvraag en zullen hier niet besproken worden. Patiënten werden gedurende de studie vervolgd waarbij zij elke 4 weken werden geëvalueerd.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

Na de eerste 8 weken werd de ernst van de ziekte door de onderzoeker bepaald op basis van de mate van pruritus, erytheem en papulosis. De ziekte werd gescoord als volgt: toename van de ziekte, geen verandering, milde verbetering, duidelijke verbetering of remissie. Na acht weken lieten in de acitretinegroep 4,98 keer zoveel patiënten duidelijke verbetering of remissie zien in vergelijking met de placebogroep (95% BI: 1,92 tot 12,94), namelijk 64% versus 13%.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

De studie rapporteerde het aantal patiënten dat een specifieke bijwerking had. In totaal werden er 121 bijwerkingen gerapporteerd in de acitretine groep, waarbij de meest gerapporteerde bijwerking droge lippen waren (84% van de patiënten), een droge mond (66%) en een droge neus (60%). Verder werden droge ogen (31%), droge huid (53%), vervelling van de hand- en voetzolen (44%), vervelling van de rest van het lichaam (19%), haaruitval (16%) en breekbare nagels (3%) gerapporteerd. In de placebogroep werden 46 bijwerkingen gerapporteerd waarbij de meeste voorkomende eveneens droge lippen (33% van de patiënten), een droge mond (27%) en een droge neus (30%) waren. Verder werden ook hier droge ogen (12%), droge huid (21%), vervelling van de hand- en voetzolen (9%), vervelling van de rest van het lichaam (1%) en breekbare nagels (3%) gerapporteerd.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met een niveau verlaagd aangezien er een beperking was in de opzet van de studie. Het was onduidelijk of de gebruikte randomisatiemethode valide was. Daarnaast is afgewaardeerd met een niveau voor

onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een vrij kleine onderzoekspopulatie. Tevens is afgewaardeerd wegens indirectheid aangezien de follow-up duur te kort was.

Conclusies – GRADE

Acitretine 30mg/dag versus placebo

Laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars Acitretine zou voor een grotere verbetering van de ernst van de ziekte kunnen zorgen vergeleken met een placebo bij patiënten met lichen planus. <i>Laurberg 1991</i>
-	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie Acitretine zorgt in vergelijking met een placebo waarschijnlijk voor meer gevallen van de volgende bijwerkingen: droge lippen, droge mond, droge neus, droge huid, vervelling van de hand- en voetzolen en haaruitval. <i>Laurberg 1991</i>
-	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie Er zijn geen data bekend.

Overige overwegingen

De kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van acitretine bij LP is laag. De enige studie die het gebruik van acitretine bij LP beschrijft heeft een kleine onderzoekspopulatie en korte follow-up duur.

Methotrexaat

Methotrexaat versus triamcinolonacetonide mond pasta 0,1%

Chauhan et al. voerden een prospectieve vergelijkende studie uit in India waarin zij methotrexaat per os vergeleken met triamcinolonacetonide mond pasta bij patiënten met matige tot ernstige orale lichen planus. Vijfentwintig patiënten werden verdeeld over drie groepen. Vijftien patiënten werden behandeld met 0,3mg/kg methotrexaat per week tot remissie bereikt werd waarna de dosering werd afgebouwd met 5 mg per week. De maximale behandelduur was 16 weken. In de triamcinolongroep gebruikten 15 patiënten triamcinolonacetonide 0,1% mond pasta driemaal daags tot remissie bereikt werd waarna de dosering werd afgebouwd in vier weken. De maximale behandelduur was ook in deze groep 16 weken. Vijftien patiënten werden in een derde groep ingedeeld en kregen een combinatie van beide behandelingen. De resultaten van deze laatste groep zullen niet worden besproken.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De ernst van de ziekte werd bepaald aan de hand van de *clinical severity score* (CSS) zoals gebruikt in de studie van Malhotra et al. Deze score wordt berekend op basis van de locatie en oppervlakte van de laesies. Bij start van de studie verschilde deze score niet significant tussen de groepen. De score was $5,00 \pm 1,8$ in de triamcinolongroep en $4,86 \pm 1,66$ in de methotrexaatgroep. De verandering in CSS na 16 weken behandelen verschilde niet significant tussen beide groepen. In de triamcinolongroep was de CSS na 16 weken afgenomen met gemiddeld $51,21\% \pm 33,85$ vergeleken met $53,31\% \pm 20,94$ in de methotrexaat groep.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Patiënten scoorden de ernst van hun symptomen met een VAS-score op een schaal van 0 tot 10. De verandering in VAS-score na 16 weken verschilde niet tussen beide groepen. De score was met gemiddeld $51,28\% \pm 24,69$ verminderd in de triamcinolongroep vergeleken met $65,31\% \pm 26,52$ in de methotrexaatgroep.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Dit werd niet onderzocht.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

De verandering in kwaliteit van leven werd bepaald met behulp van het *quality of life impairment questionnaire* (QLIQ). De verandering van QLIQ score verschilde na 16 weken niet significant tussen beide groepen. In de triamcinolongroep was de QLIQ score met $64,40\% \pm 28,00$ verbeterd vergeleken met $80,26\% \pm 22,54$ in de methotrexaatgroep.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon laag omdat de resultaten afkomstig zijn uit een niet-gerandomiseerde studie. Daarnaast is de bewijskracht twee niveaus verlaagd omdat het blinderen niet mogelijk was en omdat de uitkomsten zijn gebaseerd op een kleine onderzoekspopulatie.

Conclusies – GRADE

Methotrexaat versus triamcinolonacetonide mond pasta 0,1%

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars en patiënten</p> <p>Mogelijk zorgen methotrexaat en triamcinolonacetonide mond pasta 0,1% voor een vergelijkbare afname in de <i>clinical severity score</i> bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Chauhan 2018</i></p>
Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten</p> <p>Mogelijk zorgen methotrexaat en triamcinolonacetonide mond pasta 0,1% voor een vergelijkbare afname in de symptoomscore bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Chauhan 2018</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
-	<p>Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten</p>

	Er zijn geen data bekend.
Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven</p> <p>Mogelijk zorgen methotrexaat en triamcinolonacetonide mond pasta 0,1% voor een vergelijkbare toename in kwaliteit van leven bij met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Chauhan 2018</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Duur van remissie</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>

Overige studies

Methotrexaat versus betamethason

Hazra et al. vergelijken in hun studie systemische behandeling met betamethason met methotrexaat bij patiënten met orale lichen planus en beschrijven de bijwerkingen die in beide groepen gerapporteerd worden. Drieëntwintig patiënten werden behandeld met 10mg methotrexaat per dag, één dag per week gedurende 12 weken. In de betamethasongroep gebruikten 21 patiënten 5mg betamethason per dag, twee opeenvolgende dagen per week, gedurende 12 weken. Patiënten werden tijdens de behandeling vervolgd en werden geëvalueerd na 2, 6 en 12 weken. In de methotrexaatgroep werden in totaal 42 bijwerkingen gerapporteerd vergeleken met 82 in de betamethasongroep. Bijwerkingen die statistisch significant vaker in de betamethasongroep voorkwamen dan in de methotrexaatgroep waren; anemie (bij 14,2% van de patiënten in de betamethasongroep versus 0% in de methotrexaatgroep), oedeem (57,1% versus 0%), dyspepsie (71,4% versus 47,8%), acne (47,6% versus 0%), *moonface* (38,1% versus 0%), striae (38,1% versus 0%), en een menstruatiestoornis (71,4% versus 0%). Er waren geen bijwerkingen die frequenter voorkwamen in de methotrexaatgroep.

Methotrexaat bij vulvaire lichen planus

Cline et al. beschrijven de behandeling van (histologisch bevestigde) vulvaire lichen planus met methotrexaat. Zevenentwintig patiënten met erosieve vulvaire lichen planus, waarvan 19 patiënten ook orale laesies hadden, werden met methotrexaat behandeld gedurende 1-56 maanden (gemiddeld 15,6 maanden gemiddeld). Alle patiënten gebruikten naast methotrexaat een lokale behandeling, de meerderheid (78%) gebruikte clobetasol. Bij 19 patiënten (70%) werd klinische verbetering gezien, bij 14 patiënten (52%) na de eerste maand. Bijwerkingen werden door 11 patiënten (41%) gerapporteerd, de meest voorkomende bijwerkingen waren moeheid en gastro-intestinale klachten. Bij vijf patiënten (19%) werd de behandeling gestopt omdat complete remissie was opgetreden. Bij acht patiënten (30%) werd de behandeling gestopt wegens bijwerkingen, vier patiënten (15%) konden niet vervolgd worden en twee patiënten (7%) stapten over op behandeling met mycofenolaatmofetil.

Overige overwegingen

Omdat er geen RCT's beschikbaar zijn die methotrexaat als behandeling bij LP beschrijven is de bewijskracht voor methotrexaat als behandeling erg laag.

Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine versus griseofulvine

Er is één RCT geïnccludeerd die de effectiviteit van hydroxychloroquine beschrijft bij patiënten met cutane lichen planus met of zonder (eventuele) betrokkenheid van het mondslijmvlies. Bhuiyan et al. vergeleken hydroxychloroquine met griseofulvine bij patiënten met lichen planus in Pakistan. Tachtig patiënten werden gerandomiseerd en twee gelijke groepen. Veertig patiënten werden behandeld met 400 mg hydroxychloroquine per dag. In de andere groep werden 40 patiënten behandeld met 500 mg griseofulvine per dag. Alle patiënten werden 6 maanden behandeld.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De verandering in de ernst van de ziekte werd door behandelaars bepaald met behulp van het percentage geheelde laesies. Een verbetering van 100% werd gescoord als complete remissie, een verbetering van 50-90% als gemiddelde verbetering en minder dan 50% als geen respons. In de hydroxychloroquinegroep liet na 6 maanden 17,5% complete remissie zien, 52,5% gemiddelde verbetering en 30,3% geen verbetering. Bij patiënten in de griseofulvinegroep liet na 6 maanden 5% complete remissie zien, 37,5% gemiddelde verbetering en 57,5% geen verbetering.

In de hydroxychloroquinegroep hadden significant meer patiënten na 6 maanden een matige verbetering of remissie, namelijk 70% versus 42,5% in de griseofulvinegroep (RR: 1,65; BI: 1,09-2,49).

Als er alleen naar patiënten met orale LP werd gekeken bereikte in de hydroxychloroquinegroep (n=10) 100% matige verbetering of remissie en in de griseofulvine groep (n=6) was dit 66,67%.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Dit werd niet onderzocht.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. De bewijskracht is met twee niveaus verlaagd aangezien er beperkingen waren in de studieopzet. De gebruikte randomisatiemethode werd niet genoemd en is niet duidelijk of patiënten en/of onderzoeker geblindeerd waren. Daarnaast is afgewaardeerd met een niveau voor onnauwkeurigheid omdat de uitkomsten zijn gebaseerd op een kleine onderzoekspopulatie.

Conclusies – GRADE

Hydroxychloroquine versus griseofulvine

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars en patiënten</p> <p>Hydroxychloroquine zou mogelijk voor een groter percentage geheelde laesies kunnen zorgen bij patiënten met lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Bhuiyan 2010</i></p>
------------------	---

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

-	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
---	---

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

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

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

Overige studies

Yeshurun et al. beschrijven de behandeling van 21 OLP patiënten met hydroxychloroquine. Patiënten werden behandeld met 400mg hydroxychloroquine sulfaat per dag gedurende 1 tot 36 maanden. Zeventien van de 21 patiënten werden langer dan 6 maanden behandeld. Bij vijf patiënten (24%) trad binnen vier maanden complete remissie op. Twaalf patiënten (57%) lieten redelijke verbetering zien en bij drie patiënten (14%) trad er geen verbetering op. Bij één patiënt werd de behandeling na één maand gestaakt wegens een stijging van het creatinine en bij één patiënt werd de behandeling na acht maanden gestaakt wegens visusstoornissen.

Overige overwegingen

Hydroxychloroquine is een optie voor patiënten met ernstige vulvovaginale erosieve lichen planus, OLP, en LPP. Bij een deel van de patiënten is deze behandeling effectief. Nadeel is dat het effect laat (na 3 tot 6 maanden) optreedt en niet bij iedereen succes heeft. Een voordeel is dat het middel over het algemeen goed verdragen wordt. Het geeft minder bijwerkingen dan bijvoorbeeld MTX. Bij ernstige erosieve LP is het te overwegen om bij start van de behandeling ook met prednison te starten totdat je effect van hydroxychloroquine verwacht.

Mycofenolaatmofetil

Mycofenolaatmofetil versus clobetasol 0,05% lotion

Lajevardi et al. voerden een RCT uit in Italië waarin zij behandeling met mycofenolaatmofetil en behandeling met clobetasol lotion 0,05% vergeleken bij 51 patiënten met lichen planopilaris (LPP). De 25 patiënten in de mycofenolaatmofetilgroep werden behandeld met 2 gram mycofenolaatmofetil per dag, verdeeld over 2 doses gedurende 6 maanden. In de clobetasolgroep gebruikten 26 patiënten clobetasol 0,05% lotion éénmaal daags gedurende 6 maanden. Patiënten werden gedurende behandeling vervolgd waarbij controles elke 2 maanden plaatsvonden.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars en patiënten

Voor het bepalen van de effectiviteit werd de gemiddelde afname in de *lichen planopilaris activity index* (LPPAI) gebruikt. Voor het berekenen van deze score worden zowel patiëntgerapporteerde klachten als klinische symptomen gebruikt.

Na 6 maanden was de score in de mycofenolaatmofetilgroep met gemiddeld $39,0\% \pm 14,1$ afgenomen. In de clobetasolgroep was dit $54,5\% \pm 26,3$. Dit verschil was niet significant ($p > 0,05$). De auteurs beschreven ook het aantal patiënten met een complete ($>85\%$ vermindering van LPPAI) en gedeeltelijke verbetering (25-85%). Na 6 maanden was er geen significant verschil tussen het aantal patiënten met een partiële of complete verbetering in beide groepen. In de mycofenolaatmofetil lieten 22 van de 25 patiënten een partiële of complete verbetering zien in vergelijking met 21 van de 26 in de clobetasolgroep (RR: 1,09; 95% BI: 0,86 tot 1,38).

Aantal gerapporteerde bijwerkingen gedurende de studie

In beide groepen werden elke twee maanden het aantal opgetreden bijwerkingen beschreven. In de mycofenolaatmofetil werden gedurende de studie 17 bijwerkingen gerapporteerd, waaronder (lichte) verhoging van de leverenzymen, verhoging van het creatinine gehalte en een trombocytopenie. In de clobetasolgroep werden in totaal zes bijwerkingen beschreven, waaronder pruritus, acne en het ontstaan van nieuwe laesies. De auteurs beschrijven in het artikel de genomen vervolgstappen bij elke bijwerking. Het risico op bijwerkingen was hoger in de mycofenolaatmofetilgroep dan in de clobetasolgroep (RR: 2,95; 95% BI: 1,39 tot 6,25).

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Patiënten konden aangeven hoe tevreden zij over de behandeling waren door te kiezen uit één van de volgende opties: niet, een beetje, gemiddeld, zeer, of compleet tevreden.

Na 6 maanden zat er geen verschil in het aantal patiënten dat aangaf zeer of compleet tevreden te zijn. In de mycofenolaatmofetilgroep was dit 64% vergeleken met 61,5% in de clobetasolgroep (RR: 1,04; 95% BI: 0,68 tot 1,59).

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met een niveau verlaagd gezien de beperking in onderzoeksopzet. Patiënten waren niet geblindeerd en hoewel onderzoekers dit wel waren, zijn alle uitkomstmaten subjectief (bij het berekenen van de LPPAI worden patiënt gerapporteerde symptomen gebruikt). Daarnaast is afgewaardeerd met een niveau voor onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een kleine onderzoekspopulatie van slechts 51 patiënten. Ook is voor de eerste uitkomstmaat afgewaardeerd voor indirectheid aangezien voor het bepalen van de ernst van de ziekte door behandelaars een score is gebruikt die ook patiënt gerapporteerde uitkomsten meenam.

Conclusies – GRADE

Mycofenolaatmofetil versus clobetasol lotion 0,05%

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars en patiënten Mogelijk is er geen verschil in de ernst van LPP volgens behandelaars en patiënten na behandeling met mycofenolaatmofetil vergeleken met clobetasol lotion, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over. <i>Lajevardi 2003</i>
------------------	---

Laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie Mogelijk zorgt mycofenolaatmofetil voor meer gerapporteerde bijwerkingen bij patiënten met LPP in vergelijking met clobetasol lotion. <i>Lajevardi 2003</i>
-------------	---

Laag	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten Er lijkt geen verschil te zitten in de patiënttevredenheid over de behandeling met mycofenolaatmofetil en clobetasol lotion <i>Lajevardi 2003</i>
-------------	--

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

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

Overige overwegingen

De kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van mycofenolaatmofetil bij LP is laag. Bovendien beschrijft de enige studie over het gebruik van mycofenolaatmofetil bij LP alleen met het subtype LPP. Deze studie laat zien dat er mogelijk geen verschil zit in effectiviteit tussen mycofenolaatmofetil en clobetasol lotion 0,05%.

Corticosteroiden

Er zijn drie RCT's geïnccludeerd die de effectiviteit van systemische corticosteroiden beschreven bij patiënten met lichen planus. [Carbone 2003, Iraj 2011, Iraj 2003]. Omdat de corticosteroiden in elke studie met een andere behandeling werden vergeleken was het niet mogelijk om een meta-analyse uit te voeren.

Prednison in combinatie met clobetasol zalf 0,05% versus clobetasol zalf 0,05%

In de studie van Carbone et al. werd prednison vergeleken met clobetasol 0,05% zalf in adhesief vehiculum waaraan een lokaal antimycoticum werd toegevoegd als behandeling bij patiënten met orale lichen planus in Italië. De studie was quasi-gerandomiseerd, waarbij twee groepen werden gecreëerd die vergelijkbaar waren qua man/vrouw verdeling en gemiddelde leeftijd. De 22 patiënten in de prednisongroep werden behandeld met 50mg prednison per dag, gedurende maximaal 60 dagen. Wanneer 50% verbetering was opgetreden werd de behandeling in 3 weken afgebouwd. Daarnaast gebruikten patiënten clobetasol 0,05% zalf tweemaal daags. Na een niet nader gespecificeerde periode werd dit verlaagd naar eenmaal daags en na 6 maanden werd deze lokale behandeling beëindigd. In de vergelijkende groep gebruikten 23 patiënten alleen lokale behandeling, op dezelfde wijze als hiervoor is beschreven. Patiënten werden tijdens de behandeling vervolgd, daarna volgde een follow-up periode van maximaal 3 jaar.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

Carbone et al. gebruikten de Thongprasom sign score om de ernst van de laesies te bepalen, op een schaal van 0-5. De gemiddelde score nam in beide groepen significant af, namelijk in de prednisongroep van $4,68 \pm 0,5$ naar $2,91 \pm 0,3$ en in de clobetasolgroep van $4,91 \pm 0,29$ naar $3,0 \pm 0$. De mate van verbetering tussen beide groepen was niet verschillend.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Patiënten scoorden hun klachten op een schaal van 0 tot 3. In beide groepen was de pijn na 6 maanden significant afgenomen. In de prednisongroep daalde het gemiddelde van $2,5 \pm 1,3$ naar $0,41 \pm 0,6$ en in de clobetasolgroep van $2,2 \pm 1,2$ naar $0,8 \pm 0,9$. Het verschil tussen beide groepen was niet significant.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Carbone et al. beschrijven in hun studie uitsluitend het aantal patiënten met systemische bijwerkingen. In de prednisongroep hadden in totaal 7 van de 22 patiënten (31,8%) een systemische bijwerking. Vier patiënten kregen een verhoogde bloeddruk, drie patiënten rapporteerde pijn in de epigastrische regio en twee patiënten gaven aan last te hebben van vochtretentie. In de clobetasolgroep werden geen systemische bijwerkingen gerapporteerd.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon hoog aangezien gegevens afkomstig waren uit een RCT [Carbone 2003]. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met twee niveaus verlaagd gezien de beperking in studieopzet. De randomisatiemethode is niet toegelicht. Ook waren de patiënten, zorgverleners en beoordelaars niet geblindeerd voor de toewijzing van de interventies. Tevens is er afgewaardeerd wegens onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een zeer kleine onderzoekspopulatie. Voor de uitkomstmaat bijwerkingen is ook afgewaardeerd voor indirectheid aangezien uitsluitend systemisch bijwerkingen werden gerapporteerd. Daarmee kwam de bewijskracht uit op zeer laag.

Prednisolon versus narrow band (NB) UVB

In de RCT van Iraj et al. werd NB-UVB behandeling vergeleken met systemische behandeling met prednisolon bij 46 patiënten met cutane lichen planus in Iran. Patiënten werden geïnccludeerd als minstens 20% van de huid was aangedaan. Patiënten in de NB-UVB groep werden 3 keer per week behandeld gedurende 6 weken. Bij start van de studie werd bij alle 23 patiënten de *minimal*

erythema dose (MED) vastgesteld. Vervolgens werden patiënten behandeld met 70% van de MED, met een maximum dosering van 9J/cm². Patiënten in de prednisolongroep werden gedurende 6 weken behandeld met 0,3mg/kg prednisolon. Patiënten werden na de behandeling niet vervolgd.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De mate van verandering in ernst van de ziekte werd na 6 weken vastgesteld op basis van de vermindering van pruritus, elevatie en erytheem van de laesies. Hoe de uiteindelijke score (mate van verbetering) werd vastgesteld wordt niet beschreven. In de NB-UVB groep liet 52,2% een complete verbetering zien, 47,89% een gedeeltelijke verbetering en 0% geen verbetering. In de prednisolongroep was dit respectievelijk 13%, 73,9% en 13%. Het verschil tussen beide groepen was statistisch significant verschillend waarbij de NB-UVB groep een grotere mate van verbetering liet zien ($p=0,008$).

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Patiënttevredenheid over de mate van verbetering werd na de behandeling van 6 weken vastgesteld middels een VAS-score van 0 tot 10, waarbij 10 de grootste mate van verbetering aangaf. In de prednisolongroep gaf 8,7% een uitstekende mate van verbetering aan (VAS 9-10) en 34,8% een goede/zeer goede mate van verbetering (VAS 6-7). In de NB-UVB groep scoorde 43,5% uitstekend en 43,8% goed/zeer goed. De mate van verbetering was statistisch significant hoger in de NB-UVB groep ($p=0,012$).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In geen van beide groepen traden significante bijwerkingen op.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met twee niveaus verlaagd aangezien er beperkingen waren in de opzet van de studie. De studie was niet geblindeerd en het proces van randomisatie is niet beschreven. Daarnaast is er afgewaardeerd wegens onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een zeer kleine onderzoekspopulatie. Tevens is afgewaardeerd wegens indirectheid. De uitkomsten zijn bepaald na 6 weken, wat aanzienlijk korter is dan de termijn die bij het bepalen van de uitkomstmaten is vastgesteld, namelijk 3 tot 6 maanden. Bovendien is het niet duidelijk hoe de mate van verbetering volgens behandelaars precies is vastgesteld.

Prednison versus Enoxaparine

Iraji et al. vergeleken in hun RCT uit 2003 in Iran systemische behandeling met prednison met enoxaparine bij patiënten met gedissemineerde cutane lichen planus. Drieëntwintig patiënten werden gedurende 8 weken behandeld met 0,5mg/kg prednison per dag. In de enoxaparinegroep kregen 25 patiënten eenmaal per week 5mg enoxaparine subcutaan toegediend. Beide behandelingen werden voortgezet tot er remissie optrad, met een maximale behandelduur van 8 weken. Patiënten werden vervolgd gedurende de behandeling. Daarna werden ze teruggezien na 1, 3 en 6 maanden om te controleren of er een recidief was opgetreden.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De ernst van de ziekte werd vastgesteld aan de hand van het percentage lichaamsoppervlakte dat was aangedaan. Het percentage aangedaan lichaamsoppervlak was bij start van de studie $31,6\% \pm 3,04$ in de enoxaparinegroep en $36,1\% \pm 3,7$ in de prednison groep. Na 8 weken nam dit percentage in beide groepen af. Deze afname was significant groter in de prednisongroep, hier was het aangedane lichaamsoppervlak na 8 weken namelijk $11,3\% \pm 5$ vergeleken met $19,2\% \pm 4,1$ in de enoxaparinegroep ($p=0,005$).

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Patiënten scoorden de mate van jeuk aan de hand van een VAS met een score van 0 tot 10. In beide groepen namen de jeukklachten significant af maar deze afname was groter in de prednisongroep in vergelijking met de enoxaparine groep, namelijk met 5,6 punten versus 3,12 ($p=0,0004$).

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In beide groepen rapporteerden patiënten bijwerkingen. In de enoxaparinegroep was er 1 patiënt (4%) die last had van jeuk en een nieuwe laesie ontwikkelde op de plaats van injectie. In de prednisongroep hadden 4 patiënten (22%) last van bijwerkingen. Drie patiënten hadden last van duizeligheid en lusteloosheid, één patiënt van misselijkheid één patiënt gaf aan last van flushing te hebben. Het risico op bijwerkingen was 4,35 keer groter in de prednisongroep (95% BI: 0,52 tot 36,11), maar het risico verschilde niet significant tussen beide groepen.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten op hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met een niveau verlaagd aangezien er meerdere beperkingen waren in de opzet van de studie.

Er was sprake van een mogelijke toewijzingsbias aangezien patiënten gerandomiseerd werden volgens volgorde van verwijzing naar de kliniek. Bovendien was de studie niet geblindeerd. Daarnaast is afgewaardeerd met een niveau voor onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een zeer kleine onderzoekspopulatie. Tevens is afgewaardeerd wegens indirectheid. De uitkomsten zijn bepaald na een te korte periode, namelijk 8 weken.

Conclusies – GRADE

Prednison versus clobetasol zalf 0.05%

Ze er laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars</p> <p>Mogelijk zit er geen verschil tussen prednison en clobetasol zalf in het effect op de sign score bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Carbone 2003</i></p>
Ze er laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten</p> <p>Mogelijk zit er geen verschil in het effect op de patiënt gerapporteerde klachten tussen prednison en clobetasol zalf bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Carbone 2003</i></p>
Ze er laag	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>Mogelijk zorgt prednison voor meer systemische bijwerkingen dan clobetasol zalf bij patiënten met orale lichen planus, maar wij zijn hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Carbone 2003</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>

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

Prednisolon 0,3mg/kg versus NB-UVB

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars NB-UVB behandeling zou voor een grotere verbetering volgens behandelaars kunnen zorgen bij patiënten met cutane lichen planus in vergelijking met prednisolon, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over. <i>Iraji 2011</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten Mogelijk zorgt NB-UVB behandeling voor een grotere verbetering volgens patiënten met cutane lichen planus in vergelijking met prednisolon, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over. <i>Iraji 2011</i>
Zeer laag	Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde Er is te weinig data bekend om hier een uitspraak over te doen. <i>Iraji 2011</i>
-	Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven Er zijn geen data bekend.
-	Uitkomstmaat: Duur van remissie Er zijn geen data bekend.

Prednison versus Enoxaparine

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars Prednison zou mogelijk kunnen zorgen voor een grotere afname in percentage aangedaan lichaamsoppervlak bij patiënten met orale lichen planus in vergelijking met enoxaparine, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over. <i>Iraji 2003</i>
------------------	--

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten</p> <p>Prednison zorgt mogelijk voor een lagere jeukscore bij patiënten met orale lichen planus vergeleken met enoxaparine, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Iraji 2003</i></p>
Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>Prednison zou voor een groter aantal patiënten met bijwerkingen kunnen zorgen vergeleken met enoxaparine, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Iraji 2003</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Behandelingstevredenheid volgens patiënten</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
-	<p>Uitkomstmaat: Verandering in kwaliteit van leven</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
-	<p>Uitkomstmaat: Duur van remissie</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>

Observationele studies

In hun case series beschrijven Tosti et al. de behandeling van lichen planus van de nagels bij 15 kinderen, allen jonger dan 12 jaar. De diagnose werd histologisch bevestigd.

Tien kinderen hadden LP van de nagelmatrix, twee kinderen vertoonden een beeld van 20-nail dystrofie en bij drie patiënten was er sprake van idiopathische nageldystrofie.

Van de 15 kinderen hadden er twee ook uitingen van orale LP. De tien kinderen met LP van de nagelmatrix werden behandeld met triamcinolonacetonide 0,5-1,0mg/kg intramusculair. Behandeling vond één keer per maand plaats gedurende 3 tot 6 maanden en werd gestaakt zodra de helft van de nagel gezond was. Behandeling was effectief bij alle patiënten. Bij twee kinderen trad er een recidief op, na 2 en 7 jaar, welke goed reageerde op behandeling met systemische corticosteroiden. Bij twee kinderen, beiden behandeld met een hogere dosis triamcinolonacetonide (1mg/kg), traden er bijwerkingen op. Bij één kind ontstond lipatrofie op de injectieplaats en één kind kreeg cushingoïde kenmerken van het gelaat.

Overige overwegingen

De algehele kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van systemische corticosteroiden bij OLP is zeer laag. De studies hadden een klein aantal deelnemers, waren niet geblindeerd en niet allemaal juist gerandomiseerd. Er is plaats voor een kortdurende kuur systemische corticosteroiden indien er sprake is van ernstige lichen planus klachten. Bij voorkeur wordt gelijktijdige corticosteroidsparende behandeling opgestart zoals methotrexaat of hydroxychloroquine, met name als het erosieve lichen planus (oraal of genitaal) betreft. Bij oesofageale LP die niet of onvoldoende reageert op lokale therapie met stenoserende behandeling met systemische corticosteroiden een optie, eventueel met een corticosteroidsparend immunosuppressivum (zoals azathioprine) een optie.

Bij uitgebreide lichen planus van de nagels waarbij meerdere nagels zijn aangedaan, of bij laesies die onvoldoende reageren op intralesionale corticosteroiden, kan behandeling met intramusculaire corticosteroiden overwogen worden. Onderstaande behandeladviezen zijn gebaseerd op expert opinie.

Adviezen behandeling met intramusculaire corticosteroïden bij lichen planus van de nagels

- Dosering: triamcinolonacetonide (Kenacort A-40®): 0,5-1mg/ kg intramusculair
- Verhouding triamcinolonacetonide (Kenacort A-40®) en lidocaïne 1% of 2% zonder adrenaline: 1 op 0,1
- Locatie injectie: in de m. quadriceps femoris of gluteus maximus (craniale laterale kwadrant).
- Volume injectie: meestal 1-2 ml triamcinolon A-40 met 0,1 of 0,2 ml lidocaïne-1% of 2%.
- Frequentie: 1x per 4-6 weken; bij remissie NLP wordt geadviseerd om interval tussen de injecties te verlengen.
- Duur behandeling: minimaal 6 maanden tenzij bijwerkingen optreden.
 - o Indien er na 6 maanden geen evidente verbetering is, overweeg dan een andere behandeling.
 - o Indien er sprake is van irreversibele schade aan de nagelmatrix is verdere behandeling zinloos.
 - o Indien herstel zichtbaar is en er geen bijwerkingen optreden, kan de behandeling gecontinueerd worden tot volledig herstel van de nagelgroei.
 - o Bij een recidief kan behandeling wederom gestart worden indien zich bij de eerdere behandeling geen significante bijwerkingen hebben voorgedaan.

Sulfasalazine

Sulfasalazine versus placebo

Omidian et al. voerden een RCT uit in Iran waarin zij sulfasalazine met een placebo vergeleken als behandeling bij patiënten met gegeneraliseerde lichen planus. Drieëntwintig patiënten werden behandeld met 1 gram sulfasalazine per dag waarbij de dosering elke 3 dagen werd opgehoogd met 0,5 gram tot een dosering van 2,5 gram werd bereikt. Patiënten werden zes weken behandeld. Eenentwintig patiënten werden behandeld met een placebo, identiek in uiterlijk aan de sulfasalazine tabletten, volgens eenzelfde schema. Zowel patiënten als onderzoekers waren geblindeerd.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

De ernst van de ziekte werd door de onderzoekers vastgesteld aan de hand van de uitgebreidheid van de laesies. Patiënten werden ingedeeld in de volgende groepen: geen respons, milde respons (<50% verbetering), gemiddelde respons (50 tot 80% verbetering) en uitstekende respons (>80% verbetering). Na 6 weken lieten 9,5 keer zoveel patiënten in de sulfasalazinegroep een gemiddelde of uitstekende respons zien in vergelijking met de placebogroep (95% BI: 2,49 tot 36,19), namelijk 82,6% versus 9,6%.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

Patiënten scoorden de mate van pruritus op een schaal van 1 tot 3, waarbij 1 staat voor geen verbetering, 2 voor matige verbetering en 3 voor complete remissie. Na 6 weken scoorden in de sulfasalazinegroep 9,13 keer zoveel patiënten een 3 vergeleken met de placebogroep (95% BI: 1,27 tot 65,38), namelijk 43,5% versus 4,8%.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

In de sulfasalazinegroep gaven acht patiënten aan last van bijwerkingen te hebben. Drie patiënten staakten de studie vanwege deze bijwerkingen, twee patiënten hadden last van diarree en buikpijn en een derde patiënt koorts en een milde leukopenie. De andere vijf patiënten met bijwerkingen maakten de studie af, wel met een verlaagde dosering. De bijwerkingen waren huiduitslag (n=1), misselijkheid en buikpijn (n=3) en hoofdpijn (n=1). In de placebogroep werden geen bijwerkingen gerapporteerd. Het relatieve risico op bijwerkingen was 13,85 keer zo groot in de sulfasalazinegroep vergeleken met de placebogroep (95% BI: 0,85 tot 226,89), ook al was dit verschil niet statistisch significant.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor alle uitkomstmaten hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. Voor alle uitkomstmaten is de bewijskracht met een niveau verlaagd wegens onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een vrij kleine onderzoekspopulatie. Tevens is afgewaardeerd wegens indirectheid aangezien de follow-up duur te kort was.

Conclusies – GRADE

Sulfazaline versus placebo

Laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars</p> <p>Sulfasalazine zou mogelijk voor een grotere verbetering kunnen zorgen in de ernst van de ziekte bij patiënten met gegeneraliseerde lichen planus in vergelijking met een placebo.</p> <p><i>Omidian 2019</i></p>
-------------	--

Laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten</p> <p>Sulfasalazine zorgt mogelijk voor een sterkere verbetering van pruritus klachten in vergelijking met een placebo bij patiënten met gegeneraliseerde lichen planus</p> <p><i>Omidian 2019</i></p>
-------------	---

Laag	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>Mogelijk zorgt sulfasalazine voor bijwerkingen bij meer patiënten met gegeneraliseerde planus in vergelijking met een placebo.</p> <p><i>Omidian 2019</i></p>
-------------	---

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

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

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

Dapsone

Dapsone versus triamcinolonacetonide mond pasta 0,1% versus tacrolimus 0,1% versus lokale retinoïden

Singh et al. vergelijken in hun RCT vier verschillende behandelingen bij 40 patiënten met OLP. De patiënten zijn gerandomiseerd over vier behandelingen: 100 mg dapsone per dag, triamcinolonacetonide mond pasta 0,1% tweemaal daags, tacrolimus 0,1% lokaal tweemaal daags of lokale retinoïde tweemaal daags. Alle patiënten werden drie maanden behandeld en evaluatie vond elke 15 dagen plaats.

Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars

Onderzoekers scoorden de ernst van elke laesie als volgt: 0= geen laesie, 1= witte striae, 2= witte striae en erosie van <1 cm², 3= witte striae en erosie van >1cm², 4= witte striae en ulceratie van <1cm² en 5= witte striae en ulceratie van >1cm². Na 3 maanden was de score in alle groepen significant afgenomen. Het enige significante verschil in afname was tussen dapsone en lokale

retinoïden. De score na behandelingen was in de dapsonegroep afgenomen van $2,5 \pm 0,707$ naar $0,4 \pm 0,516$ en in de retinoïdengroep van $2,6 \pm 0,737$ naar $1,0 \pm 0,0$.

Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten

De patiënten gaven de mate van pijn en een branderig gevoel aan op een schaal van 1 tot 4, waarbij 1 staat voor milde symptomen en 4 voor ondragelijke symptomen die altijd aanwezig zijn. Ook deze score was na 3 maanden in alle groepen significant verminderd. Het enige significante verschil was tussen dapsonen en lokale retinoïden. De score na behandeling van in de dapsonegroep afgenomen van $3,0 \pm 0,47$ naar $0,1 \pm 0,31$ en in de retinoïdengroep van $2,9 \pm 0,73$ naar $0,7 \pm 0,48$.

Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie

Dit werd niet onderzocht.

Behandelingstevredenheid volgens patiënten

Dit werd niet onderzocht.

Verandering in kwaliteit van leven

Dit werd niet onderzocht.

Duur van remissie

Dit werd niet onderzocht.

Bewijskracht

De bewijskracht van de literatuur begon voor hoog omdat de resultaten afkomstig zijn uit een RCT. De bewijskracht is met een niveau verlaagd aangezien er een beperking was in de opzet van de studie. De gebruikte randomisatiemethode werd niet genoemd. Tevens waren patiënten en onderzoekers niet geblindeerd. Daarnaast is afgewaardeerd met een niveau voor onnauwkeurigheid. De uitkomsten zijn gebaseerd op een vrij kleine onderzoekspopulatie.

Conclusies – GRADE

Dapsonen versus lokale retinoïden

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars en patiënten</p> <p>Dapsonen zou mogelijk voor een grotere verbetering kunnen zorgen in sign score vergeleken met lokale retinoïden, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Singh 2017</i></p>
------------------	---

Zeer laag	<p>Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten</p> <p>Dapsonen zou mogelijk voor een grotere verbetering kunnen zorgen in symptoom score vergeleken met lokale retinoïden, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over.</p> <p><i>Singh 2017</i></p>
------------------	---

-	<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die een bijwerking rapporteerde gedurende de studie</p> <p>Er zijn geen data bekend.</p>
---	---

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

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

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

Dapsone versus triamcinolonacetonie mond pasta 0,1%

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars en patiënten Mogelijk zit er geen verschil tussen dapsone en triamcinolonacetonide mond pasta in het effect op de sign score bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over. <i>Singh 2017</i>
------------------	--

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten Mogelijk zit er geen verschil in het effect op de symptoomscore tussen dapsone en triamcinolonacetonide mond pasta bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over <i>Singh 2017</i>
------------------	--

Dapsone versus tacrolimus 0,1% lokaal

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens behandelaars en patiënten Mogelijk zit er geen verschil tussen dapsone en tacrolimus 0,1% lokaal in het effect op de sign score bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over. <i>Singh 2017</i>
------------------	--

Zeer laag	Uitkomstmaat: Verandering in ernst van lichen planus volgens patiënten Mogelijk zit er geen verschil in het effect op de symptoomscore tussen dapsone en tacrolimus 0,1% lokaal bij patiënten met orale lichen planus, maar de werkgroep is hier zeer onzeker over <i>Singh 2017</i>
------------------	--

Ciclosporine

Over het gebruik van ciclosporine systemisch zijn enkel case reports en case series gepubliceerd. Pigatto et al. beschrijven de behandeling met ciclosporine van acht patiënten met uitgebreide lichen planus. Patiënten werden behandeld met 3mg/kg ciclosporine per dag tot de laesies waren genezen met een maximum van vijf weken. Bij zeven van de acht patiënten genazen de laesies na behandeling, de duur varieerde van 10 dagen tot 3 weken. Bij één patiënt was een hogere dosering (5mg/kg) nodig maar moest de behandeling vroegtijdig gestaakt worden wegens een nierfunctiestoornis en hypertensie. Na 6 maanden waren alle patiënten nog steeds in remissie, vier patiënten kregen op dat moment een lokale behandeling.

Laagmoleculairgewicht heparine (LMWH)

Naast de eerder beschreven RCT van Iraj et al. waarin enoxaparine met prednison wordt vergeleken, zijn er enkele case zie de behandeling met LMWH beschrijven. [Akdeniz 2005, Femiano 2006] Akdeniz et al. beschrijven in 24 patiënten met cutane LP. Eenentwintig patiënten met gedissemineerde LP en drie patiënten met hypertrofische LP. Zeven patiënten hadden tevens betrokkenheid van de orale mucosa. Patiënten werden behandeld met 3 mg enoxaparine per week, subcutaan. De behandelduur varieerde van 4 tot 14 weken. Bij 20 patiënten (83%) werd complete remissie van de cutane laesies bereikt. In de groep patiënten waarbij dit niet gebeurde (n=4) zaten de drie patiënten met hypertrofische LP. De follow-up duur van de studie was 12-13 maanden.

Femiano et al. beschrijven 20 patiënten met orale lichen planus waarvan vier patiënten tevens cutane laesies hadden. Patiënten werden behandeld met suldexide oraal, 250 eenheden tweemaal daags gedurende 40 dagen en daarna één maal daags gedurende 40 dagen. Twee patiënten stopten wegens bijwerkingen (duizeligheid, braken, en *hot flushes*) op dag twee. Alle 18 patiënten lieten verbetering zien. Na één jaar hadden zes van de 18 (33,3%) patiënten een recidief gehad.

Biologicals

Er is één studie gevonden die de behandeling met biologicals bij meerdere patiënten met LP beschrijft. In de studie van Solimani et al. worden vijf LP patiënten behandeld met verschillende biologicals. Drie patiënten met mucocutane LP werden behandeld met secukinumab (anti IL-17), één patiënt met orale LP werd behandeld met ustekinumab (anti IL-12/IL-23) en één patiënt met orale LP werd behandeld met guselkumab (anti IL-23).

De behandeling duurde minimaal 12 weken. Twee patiënten die behandeld werden met secukinumab lieten binnen 12 weken een afname van het aantal inflammatoire laesies zien, bij de derde patiënt waren de laesies van het mondslijmvlies na 48 weken verdwenen.

Bij de patiënt die werd behandeld met ustekinumab waren had het mondslijmvlies zich na 12 weken volledig hersteld. Guselkumab zorgde voor volledig herstel van het mondslijmvlies na 30 weken.

Overige overwegingen

Om de effectiviteit van biologicals bij LP aan te tonen zijn meer studies nodig. Belangrijk om rekening mee te houden is dat er lichenoïde reacties zijn gerapporteerd bij gebruik van onder andere de IL-17 remmers secukinumab (Capusan 2018, Farah 2021, Thompson 2016) en TNF-alfa blokkers (Andrade 2015, McPhie 2020).

Aanbevelingen

Overweeg vóór het starten met systemische therapie de diagnose lichen planus te bevestigen middels een biopt.

Cutane lichen planus

Bij uitgebreide cutane lichen planus die niet of onvoldoende reageert op lokale therapie of lichttherapie kan behandeling met (een stootkuur) systemische corticosteroïden overwogen worden.

Andere behandelopties zijn methotrexaat, hydroxychloroquine of ciclosporine.

Als er sprake is van hyperkeratose hebben systemische retinoïden de voorkeur.

Genitale lichen planus

Bij genitale lichen planus die niet of onvoldoende reageert op lokale therapie kan behandeling met methotrexaat of hydroxychloroquine overwogen worden. Eventueel kan gedurende de eerste 3 maanden een combinatiebehandeling met systemische corticosteroïden gegeven worden.

Als er sprake is van hyperkeratose hebben systemische retinoïden de voorkeur.

Overweeg patiënten met genitale lichen planus die in aanmerking komen voor behandeling met systemische therapie, te verwijzen naar een vulvapoli of een centrum met expertise in de behandeling van genitale LP.

Orale lichen planus

Bij patiënten met orale lichen planus die niet of onvoldoende of lokale behandeling reageert en waar op korte termijn verbetering gewenst is kan behandeling met een stootkuur systemische corticosteroïden overwogen worden.

In minder acute gevallen is behandeling met hydroxychloroquine of methotrexaat een optie.

Oesofageale lichen planus

Bij patiënten met oesofageale lichen planus en stenoserende, die niet of onvoldoende op lokale behandeling reageert, kan behandeling met systemische corticosteroïden – eventueel in combinatie met een steroïdsparing immunosuppressivum - overwogen worden.

Indien behandeling met corticosteroïden, lokaal of systemisch, faalt, wordt een verwijzing naar een centrum met expertise geadviseerd.

Lichen planopilaris

Bij lichen planopilaris die uitgebreid is of die niet of onvoldoende reageert op lokale therapie, kan behandeling met hydroxychloroquine of methotrexaat overwogen worden. Andere behandelopties zijn ciclosporine of mycofenolaatmofetil. Systemische retinoïden kunnen overwogen worden bij uitgesproken folliculaire hyperkeratose.

Nagel lichen planus

Bij uitgebreide lichen planus van de nagels waarbij meerdere nagels zijn aangedaan, of bij laesies die onvoldoende reageren op intralesionale corticosteroiden, kan behandeling met intramusculaire corticosteroiden overwogen worden.

Overige middelen

Wegens gebrek aan bewijs en praktijkervaring wordt behandeling met sulfasalazine, laagmoleculairgewicht heparine, dapsona of biologicals bij lichen planus vooralsnog niet aangeraden.

Overzicht behandelopties

Voor de verschillende systemische behandelingen bij lichen planus is weinig bewijs. De systemische behandelopties voor de verschillende subtypes lichen planus in onderstaande tabel zijn gebaseerd op literatuur en expert opinie. Voor alle vormen van lichen planus geldt dat er nader onderzoek nodig is naar de effectiviteit van systemische behandelingen.

Systemische behandelopties per subtype lichen planus (expert opinie)

	Cutaan	Genitaal*	Oraal	Lichen planopilaris	Nagels
Acitretine	x ^o	x		x	
Ciclosporine	x			x	
Corticosteroiden i.m.					x
Corticosteroiden per os	x ^o	x	x ^o		
Hydroxychloroquine	x ^o	x	x	x	
Methotrexaat	x	x	x ^o	x	
Mycofenolaatmofetil				x ^o	

*Overweeg voor systemische behandeling bij dit subtype verwijzing naar centrum met expertise.

^oBehandeling beschreven in een RCT

Referenties

- Akdeniz S, Harman M, Atmaca S, Yaldiz M. The management of lichen planus with low-molecular-weight heparin (enoxaparin). *Int J Clin Pract*. 2005 Nov;59(11):1268-71.
- Andrade P, Lopes S, Albuquerque A, Osório F, Pardal J, Macedo G. Oral Lichen Planus in IBD Patients: A Paradoxical Adverse Effect of Anti-TNF-alpha Therapy. *Dig Dis Sci*. 2015 Sep;60(9):2746-9.
- Bhuiyan I, Wahab MA, Ali A, Sultana A, Siddique RU, Hawlader AR, Monamie NS. Comparative efficacy of hydroxychloroquine and griseofulvin in the treatment of lichen planus. *J. Pakistan Assoc. Dermatologists*. 2010 20 :2 (79 - 83)
- Capusan TM, Herrero-Moyano M, Martínez-Mera CR, Freih-Fraih AW, Dauden E. Oral lichenoid reaction in a psoriatic patient treated with secukinumab: A drug-related rather than a class-related adverse event? *JAAD Case Rep*. 2018 Jun 2;4(6):521-523.
- Carbone M, Goss E, Carrozzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R, Gandolfo S. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med*. 2003 Jul;32(6):323-9.
- Chauhan P, De D, Handa S, Narang T, Saikia UN. A prospective observational study to compare efficacy of topical triamcinolone acetonide 0.1% oral paste, oral methotrexate, and a combination of topical triamcinolone acetonide 0.1% and oral methotrexate in moderate to severe oral lichen planus. *Dermatol Ther*. 2018 Jan;31(1).
- Cline A, Cuellar-Barboza A, Jorizzo JL, Pichardo RO. Methotrexate for the Treatment of Recalcitrant Erosive Lichen Planus of the Vulva. *JAMA Dermatol*. 2020;156(2):215-217.
- Farah CS. Concurrent chronic hyperplastic candidosis and oral lichenoid lesion as adverse events of secukinumab therapy. *Aust Dent J*. 2021 Feb 6.
- Femiano F, Scully C. Oral lichen planus: clinical and histological evaluation in an open trial using a low molecular weight heparinoid (sulodexide). *Int J Dermatol*. 2006 Aug;45(8):986-9.
- Hazra SC, Choudhury AM, Asaduzzaman AT, Paul HK. Adverse outcome of methotrexate and mini pulse betamethasone in the treatment of lichen planus. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2013 Apr;39(1):22-7.
- Iraj F, Asilian A, Saeidi A, Siadat AH, Saeidi AR, Hassanzadeh A. Comparison of therapeutic effect of low-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs. oral prednisone in treatment of patients with lichen planus; A clinical trial. *Adv Biomed Res*. 2013 Jul 30;2:76
- Iraj F, Faghihi G, Asilian A, Siadat AH, Larijani FT, Akbari M. Comparison of the narrow band UVB versus systemic corticosteroids in the treatment of lichen planus: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2011 Dec;16(12):1578-82.
- Lajevardi V, Ghodsi SZ, Goodarzi A, Hejazi P, Azizpour A, Beygi S. Comparison of Systemic Mycophenolate Mofetil with Topical Clobetasol in Lichen Planopilaris: A Parallel-Group, Assessor- and Analyst-Blinded, Randomized Controlled Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Aug;16(4):303-311.
- Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobsen KU, Nielsen AO, Pichard J, Serup J, Sparre-Jorgensen A. Treatment of lichen planus with acitretin. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Mar;24(3):434-7.
- McPhie ML, Wang A, Molin S, Herzinger T. Lichen planopilaris induced by infliximab: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020 Jan 28;8:2050313X20901967.
- Omidian M, Ayoobi A, Mapar MA, Feily A, Cheraghian B. Efficacy of sulfasalazine in the treatment of generalized lichen planus: randomized double-blinded clinical trial on 52 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Sep;24(9):1051-4.
- Pigatto PD, Chiappino G, Bigardi A, Mozzanica N, Finzi AF. Cyclosporin A for treatment of severe lichen planus. *Br J Dermatol*. 1990 Jan;122(1):121-3.
- Singh AR, Rai A, Aftab M, Jain S, Singh M. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. *J Laryngol Otol*. 2017 Jan;131(1):69-76.
- Solimani F, Pollmann R, Schmidt T, Schmidt A, Zheng X, Savai R, Mühlenbein S, Pickert J, Eubel V, Möbs C, Eming R, Hertl M. Therapeutic Targeting of Th17/Tc17 Cells Leads to Clinical Improvement of Lichen Planus. *Front Immunol*. 2019 Jul 31;10:1808.
- Thompson JM, Cohen LM, Yang CS, Kroumpouzou G. Severe, ulcerative, lichenoid mucositis associated with secukinumab. *JAAD Case Rep*. 2016 Oct 6;2(5):384-386.
- Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. NLP in children, clinical features, response to treatment ,and longterm follow-up. *Arch Dermatolog*, 2001 Aug;137(8):1027-32
- Yeshurun A, Bergman R, Bathish N, Khamaysi Z. Hydroxychloroquine sulphate therapy of erosive oral lichen planus. *Australas J Dermatol*. 2019 May;60(2):e109-e112.

Kwaliteit van leven (2021)

Uitgangsvragen

- Wat is de invloed van lichen planus op kwaliteit van leven?

Inleiding

Kwaliteit van leven is een zogenaamde patiënt gerelateerde uitkomst. Patiënt gerelateerde uitkomsten zijn toenemend belangrijk om inzicht te verschaffen in de leefwereld van een patiënt en om de communicatie tussen patiënt en hulpverlener te verbeteren. LP is een ziekte die op allerlei manieren invloed kan hebben op het dagelijks leven van een patiënt. Om de consequenties van LP op het dagelijks leven in kaart te brengen is er gezocht op studies die aandacht besteden aan de kwaliteit van leven.

Methoden

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd als bijlage. [bijlage 11]. Voor dit hoofdstuk werden studies geïnccludeerd die kwaliteit van leven en seksualiteit bij patiënten met LP beschrijven. Er zijn alleen studies in het Engels en Nederlands meegenomen. Er werden 22 studies geselecteerd op basis van titel/abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 10 studies geïnccludeerd. Deze geïnccludeerde studies zijn observationeel en veelal beschrijvend van aard. Er worden daarom geen conclusies getrokken op basis van deze geïnccludeerde studies. De studies worden hieronder kort toegelicht. Kwaliteit van leven werd tevens meegenomen als belangrijke uitkomstmaat in de verschillende therapeutische hoofdstukken die met de GRADE-methode zijn uitgewerkt.

Samenvatting van de literatuur

In een Indiase studie werden op een polikliniek dermatologie patiënten gescreend op lichen planus door middel van klinische evaluatie en histologische bevestiging middels biopt. Van de 53 patiënten die gescreend werden, werden er 35 geïnccludeerd in de studie: zeven patiënten (20%) met orale en/of genitale laesies, en 28 patiënten (80%) met laesies aan nagels, ledematen en/of romp. De gemiddelde leeftijd voor mannen en vrouwen was respectievelijk $45,15 \pm 12,72$ en $43,26 \pm 14,52$ jaar. [Sawant 2015] Er werden twee vragenlijsten afgenomen: Dermatology Life Quality Index (DLQI) en Beck's Depression Inventory (BDI-II). Bij 25% van de patiënten werd met behulp van de BDI een depressie vastgesteld, significant vaker bij vrouwen ($n=7$) dan bij mannen ($n=2$), met een sterke associatie tussen voorkomen van depressie en afname van kwaliteit van leven.

Genitale lichen planus

In een Engelse studie uit 2020 werden anonieme vragenlijsten (o.a. de DLQ *Dermatology Life Quality Index*) verstuurd aan leden van de *Lady Garden Club* (LGC), een *peer support group* van patiënten met vulvaire problematiek. [Akel 2020] Het responspercentage was 60%. De vragenlijsten werden ingevuld door 26 vrouwen met de volgende diagnoses: LS, LP, eczeem, psoriasis, genitale wratten, vulvacarcinomen en vulvodynie. De gemiddelde DLQI was 6,84, de maximale score is 30. De meerderheid van de vrouwen had hulp gezocht wegens een verminderde kwaliteit van leven; 50% van de vrouwen rapporteerde depressie en 59% angst. Meer dan de helft van de vrouwen gaf aan behoefte te hebben aan meer informatie aan en voor hun partners, zoals een (online) informatiefolder, face to face supportgroep, en (psycho)seksuologische counseling.

In de prospectieve observationele studie van Cheng et al werden 98 vrouwen, die tussen maart 2013 en maart 2014 het vulva spreekuur dermatologie bezochten in een kliniek in Nieuw-Zeeland, gevraagd de volgende vragenlijsten in te vullen: de Dermatology Life Quality Index (DLQI), Hospital Depression and Anxiety Scale (HADS), Female Sexual Distress Scale (FSDS), en subschalen van de Female Sexual Function Index (FSFI). Van de 98 vrouwen vulden 77 de lijsten in. Zeventien vrouwen hadden erosieve vulvovaginale LP (EVLP). Bij alle vrouwen met een vulvovaginale aandoening was er sprake van afname van kwaliteit van leven en waren er seksuele problemen. Vrouwen met EVLP scoorden gemiddeld iets slechter, dat wil zeggen hadden meer last, dan vrouwen met LS en andere vulvaire dermatosen maar dit verschil was niet significant. Bij alle patiënten hingen kwaliteit van leven, angst, depressie en seksuele disfunctie met elkaar samen.

In de studie van Sadownik et al. werden de bevindingen beschreven van explorerende diepte interviews met 12 Engelssprekende vrouwen in Canada, gerekruteerd in een centrum voor vulvaire ziekten die minstens 6 maanden geleden gediagnostiseerd waren met een vulvaire dermatose (VD). Zeven vrouwen met lichen sclerosus (LS) en 5 vrouwen met erosieve vulvovaginale lichen planus (EVLP). De meerderheid van de vrouwen was boven de 40 jaar, had een baan en was hoogopgeleid. De interviews duurden 60 tot 90 minuten, en werden uitgevoerd door één vrouwelijke psycholoog, *face-to-face* (8 vrouwen) of via video (4 vrouwen). De psycholoog nodigde vooral uit om te vertellen. De interviews werden na afloop gelezen en verwerkt in 3 stappen: via specifieke codewoorden naar specifieke thema's naar meer basale thema's (datasaturatie werd bereikt na 12 interviews). Belangrijke basale thema's waren lijden (*suffering*) en moeite om erover te praten (*taboo subject*) zowel met partners, familie, vrienden als zorgverleners (wat leidde tot *diagnostic delay* en foute diagnoses). Het dagelijks leven werd er volledig door bepaald (*all-encompassing*). Ook de psychoseksuele gezondheid was aangetast: zorgen over dat seksuele intimiteit de vulvaire symptomen verergert en ongemak over hoe vulva eruit ziet. Het lijkt erop dat veel vrouwen niet alleen penetratie maar alle seksuele activiteit vermijden. De onderzochte groep vrouwen hadden gemengde gevoelens over eventueel nuttig effect van psychologische behandeling, maar waren ook erg teleurgesteld over het gebrek eraan en de belemmeringen bij het zoeken van dergelijke professionele hulp.

In een Amerikaanse studie werden 11 vrouwen met LP die een operatieve ingreep (vulvovaginale adhesiolysis) hadden ondergaan, met behulp van digitale vragen en vragenlijsten (FSFI) vergeleken met een gematchte controlegroep van 11 vrouwen die voor een jaarlijkse gynaecologische controle kwamen. [Suzuki 2013] De gemiddelde leeftijd in beide groepen was 60 jaar. De groep met LP beantwoordde retrospectief vragen over hun bevindingen na de operatie, die gemiddeld 43 maanden geleden was uitgevoerd met een spreiding van 6 maanden tot 6 jaar. Postoperatief hadden de vrouwen intra vaginaal steroidhoudende crèmes ingebracht en tweemaal daags met pelottes (met vaseline) geoefend. Van de 11 geopereerde vrouwen gebruikten 8 nog vaginale pelottes ten tijde van deze studie. De doelen van de operatieve ingreep waren voor 8 vrouwen het toegankelijk maken van de vagina voor coïtus, voor 2 vrouwen mictie makkelijker maken of minder urineweginfecties, en voor 1 vrouw geen duidelijke reden. Het resultaat van de operatie was voor 55% van de vrouwen dat coïtus weer mogelijk was en voor 75% verbeteren van moeilijkheden met mictie. Vier vrouwen waren gestopt met coïtus. Ongeveer 50% van de vrouwen bleef angst houden voor pijn bij penetratie.

Lichen planopilaris

In de studie van Alirezaei et al. werden 38 nieuwe patiënten met Lichen Planopilaris (LPP) en een op leeftijd en gender gematchte controle groep (stafmedewerkers) vergeleken. Deelnemers vulden vragenlijsten in over kwaliteit van leven, zelfbeeld en symptomen van depressie en angst. Exclusiecriteria waren ernstige psychiatrische- en somatische comorbiditeit. Patiënten met LPP hadden een verminderde kwaliteit van leven, lager zelfbeeld en scoorden hoger op de depressie vragenlijst vergeleken met de controlegroep.

Orale lichen planus

In de case control studie van Alves et al. werden 48 patiënten met diagnose OLP (orale lichen planus) vergeleken met een op leeftijd en gender gematchte controlegroep van patiënten zonder OLP uit een tandheelkundige kliniek. Deelnemers vulden vragenlijsten in over de kwaliteit van leven (36-Item Short Form Health Survey = SF-36), angst (State and Trait Anxiety Inventory = STAI), en depressie (The Self Reporting Questionnaire-20 = SRQ20). Exclusiecriteria waren angststoornissen, depressie, auto-immuunziekten en aandoeningen aan het temporomandibulaire gewricht. Patiënten met OLP scoorden significant hoger voor depressie. Op het gebied van angst werd er geen significant verschil gevonden op *trait* (persoonlijkheidstrekken), wel een significant verschil op *state* (reactieve angst) bij patiënten met OLP. Op de SF-36 vragenlijst scoorden OLP patiënten significant lager op de fysieke, sociale en mentale domeinen dan de controle groep.

In een prospectieve studie uit Münster van Daume et al. werd de kwaliteit van leven van 112 patiënten van 18 jaar en ouder (21 mannen en 91 vrouwen) uit een academisch ziekenhuis met klinisch en histologisch bevestigde orale LP (OLP) onderzocht met behulp van vragenlijsten. Met de VAS (visual analog scale) score hielden patiënten pijnscores bij en scores met betrekking tot beperkingen met eten. Daarnaast vulden zij een Duitse korte versie van de Oral Health Impact Profile (OHIP-14) in. Er waren 2 groepen patiënten: 50 patiënten met reticulair (hypokeratotische)

OLP en 62 patiënten met niet-reticulaire (atrofische, erosieve-ulceratieve of bulleuze) OLP. Er waren geen patiënten met het papillaire of plaque-type OLP.

De gemiddelde OHIP-14 score was 13,54 (maximum score: 56). Patiënten met de erosieve-ulceratieve vorm van OLP gaven significant hogere pijnscore aan en scoorden significant slechter op de OHIP-14 vragenlijst, dan patiënten met de reticulaire variant, met name in de domeinen fysieke pijn, psychologische last, fysieke beperking en sociale beperking.

Een Chinese studie (Liu et al, 2012) includeerde tussen april 2009 en april 2010 524 opeenvolgende patiënten met *oral mucosal disease* (OMD) en vergeleken deze met een gezonde controlegroep (HS: *healthy subjects*). Veertien patiënten hadden een dubbele diagnose waardoor er uiteindelijk 538 casus waren. Van deze groep hadden 121 patiënten de diagnose OLP. De OMD groep liet een significant hogere gemiddelde score op OHIP-14 (OMD 10.81 ±9.01 versus HS 6.55±6.73) zien, en een significant lagere score op de Chinese versie van de *36 items short form health survey* (SF-36) (74.54±12.77 versus HS (77.97±12.39). Dus een verslechtering van kwaliteit van leven bij patiënten met OMD, zowel op gebied van specifiek orale als meer algemene kwaliteit van leven.

In een Iraanse publicatie (Gandjalikhan Nassab et al, 2020) werden van 39 patiënten met orale en dentale ziekten (13 met OLP) de bevindingen beschreven uit interviews en discussies met patiënten (in 6 focusgroepen). Patiënten werden begeleid tijdens de gesprekken door 2 studenten tandheelkunde. Patiënten werden uitgenodigd vrij uit te praten en pas na afloop hoorden de onderzoekers de diagnose van elke patiënt. Bevindingen waren onder andere: delay in diagnose, dagelijkse kwaliteit van leven vooral beïnvloed door pijn en ongemak, patiënten met OLP en leukoplakie maakten zich zorgen over risico op ontwikkelen kanker.

In een Poolse observationele studie werden 42 patiënten met OLP (34 vrouwen en 8 mannen) tussen 24 en 85 jaar (gemiddelde leeftijd 59,9 jaar), die tussen 2012 en 2014 de afdeling paradontologie van een academisch ziekenhuis bezochten, onderzocht met behulp van de volgende vragenlijsten: Visual Analogue Scale (VAS) pijnscore, Pain Coping Strategies Questionnaire (CSQ), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Perceived Stress Scale (PSS-10) en de Psychological General Well-Being Index (PGWBI) [Radwan-Oczko, 2017]. De gemiddelde duur van de ziekte was 3,6 jaar, de duur van subjectieve symptomen varieerde tussen 2 en 216 maanden (gemiddeld 43 maanden). Dertig van de 42 patiënten met OLP hadden ook afwijkingen aan nagels en/of mucosa. Er werd een significante correlatie gevonden tussen de (toename van de) duur van de OLP en de (afname van de) kwaliteit van leven, met name op het gebied van self-control, stress en depressie. [Radwan-Oczko 2018]

Conclusie

Studies naar de kwaliteit van leven bij LP patiënten beschrijven met name patiënten met orale LP, genitale LP of LPP. Lichen planus kan onder andere een verminderde kwaliteit van leven, een lager zelfbeeld en problemen en vragen met betrekking tot de seksuele gezondheid veroorzaken. Vraag gericht naar de kwaliteit van leven en, met toestemming van de patiënt, of men vragen/zorgen heeft (problemen ervaart) t.a.v. de seksuele gezondheid. Wijs patiënten op de mogelijkheid van begeleiding/behandeling door een gezondheidszorgpsycholoog, seksuoloog NVVS, en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut. Zie hiervoor het hoofdstuk 'Voorlichting'.

Aanbevelingen

Vraag bij patiënten met lichen planus gericht naar kwaliteit van leven en geef gericht voorlichting

Neem bij studies naar het effect van therapie, de patiënttevredenheid en de kwaliteit van leven mee.

Referenties

- Akel R, Cohen CE, Fuller C. The Lady Garden Club: supporting women with vulval conditions and their partners *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul;34(7):1579-1582.
- Alirezaei P, Ahmadpanah M, Rezanejad A, Soltanian A, Bahmani DS, Brand S. Compared to Controls, Individuals with Lichen Planopilaris Have More Depression, a Lower Self-Esteem, and a Lower Quality of Life. *Neuropsychobiology*. 2019;78(2):95-103.
- Alves MG, do Carmo Carvalho BF, Balducci I, Cabral LA, Nicodemo D, Almeida JD. Emotional assessment of patients with oral lichen planus. *Int J Dermatol*. 2015 Jan;54(1):29-32.
- Cheng H, Oakley A, Conaglen JV, Conaglen HM. Quality of Life and Sexual Distress in Women With Erosive Vulvovaginal Lichen Planus. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 Apr;21(2):145-149
- Daume L, Kreis C, Bohner L, Kleinheinz J, Jung S. Does the Clinical Form of Oral Lichen Planus (OLP) Influence the Oral Health-Related Quality of Life (OHRQoL)? *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 11;17(18):6633.
- Liu LJ, Xiao W, He QB, Jiang WW. Generic and oral quality of life is affected by oral mucosal diseases. *BMC Oral Health*. 2012 Jan 7;12:2.
- Radwan-Oczko M, Zwyrtek E, Owczarek JE, SzcześniaK D. Psychopathological profile and quality of life of patients with oral lichen planus. *J Appl Oral Sci* . 2018 Jan 18;26:e20170146
- Sadownik LA, Koert E, Maher C, Smith KB. A Qualitative Exploration of Women's Experiences of Living With Chronic Vulvar Dermatoses. *J Sex Med*. 2020 Sep;17(9):1740-1750
- Sawant N, Vanjari NA, Khopkar U, Adulkar S. A study of depression and quality of life in patients of lichen planus. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:817481.
- Suzuki V, Haefner HK, Kraus-Piper C, O'Gara C, Reed BD. Postoperative sexual concerns and functioning in patients who underwent lysis of vulvovaginal adhesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Jan;17(1):33-7.

Voorlichting (2012)

Inleiding

De werkgroep is van mening dat voorlichting en begeleiding bij patiënten met LP belangrijke en onmisbare onderdelen van de behandeling vormen. Uitleg over de ziekte, het chronische karakter en het beloop horen standaard met iedere patiënt met LP besproken te worden. Voorlichting kan schriftelijk ondersteund te worden met de NVDV informatiefolder. Wijs de patiënt op het bestaan van zinvolle websites met informatie zoals van de patiëntenvereniging LP (www.lichenplanus.nl) en op de mogelijkheden van lotgenotencontact.

Naast het veroorzaken van lichamelijke klachten kan LP ook een grote impact hebben op het psychisch welbevinden. Het is belangrijk dat zorgverleners zich hiervan bewust zijn en hier tijdens het consult aandacht aan besteden. Indien er sprake is van klachten zoals somberheid, angst, slapeloosheid of depressie, is een verwijzing naar een psycholoog geïndiceerd.

Orale lichen planus

De grootste ziektelast bij patiënten met orale LP bestaat uit pijn in de mondholte. Soms dag en nacht, vaak bij eten en drinken, bij mondverzorging en bij zoenen en orale seks. Aanwezige klachten, zoals pijn, kunnen de motivatie voor goede mondhygiëne nadelig beïnvloeden. Dit kan op de lange termijn uiteraard gevolgen hebben voor de kwaliteit van de dentitie. Bij bemoeilijkte mondhygiëne wordt patiënten geadviseerd regelmatig, bijvoorbeeld viermaal per jaar, de mondhygiënist of tandarts te bezoeken voor professionele gebitsreiniging.

Er is toenemend bewijs in de literatuur dat OLP samengaat met een verhoogd risico op het krijgen van een maligniteit in de mondholte. Alhoewel de kans op maligne ontaarding beperkt is, lijkt het toch verstandig de patiënt over dit aspect te informeren en te instrueren. De effectiviteit van regelmatige controles is nog niet bewezen. Toch lijkt het verstandig conform de huidige tendens in de literatuur patiënten zekerheidshalve jaarlijks te controleren. Deze controles kunnen verantwoord in de eigen tandheelkundige praktijk plaatsvinden. Bij elke verandering in het klinisch beeld, bij toename van klachten en/of bij twijfel, moet het voor de patiënt mogelijk zijn om op korte termijn door de behandelend specialist te worden gezien.

Aanbevelingen om de symptomen in de mond zoveel mogelijk te voorkomen:

- Vermijd stress – perioden van stress kunnen de OLP verergeren
- Vermijd pittige voeding – zeker wanneer er een opvlamming van OLP is, stimuleert dit de 'genezing' niet
- Gebruik een tandpasta met fluoride maar zonder menthol of natriumlaurylsulfaat (SLS)
- Vermijd langdurige blootstelling van de lippen aan de zon, dit kan de OLP op de lippen verergeren. Smeer met een lipcrème met hoge beschermingsfactor
- Probeer de mondhygiëne zo goed mogelijk uit te blijven voeren. Hoe schoner de mond hoe minder factoren die OLP kunnen verergeren
- Poetsen moet minstens één en maximaal tweemaal per dag gebeuren met een extra zachte handtandenborstel met kleine kop en afgeronde hoeken. Het gebruik van een elektrische tandenborstel is individueel verschillend. Er is een risico op een Köbner fenomeen gezien de draaisnelheid en hardheid van de borstel. Het gebruik hiervan moet in samenspraak met patiënt. Een laagdrempelige verwijzing mondhygiënist wordt geadviseerd. Interdentale reiniging moet ook dagelijks met zachte ragers van voldoende dikte plaatsvinden.
- Scherpe randjes kunnen OLP verergeren. Een bezoek aan de tandarts om die te elimineren is verstandig
- Gebruik een verzachtend mondspoelmiddel (zonder alcohol, zonder menthol). Gebruik indien dit vermengd moet worden met water, lauw water.

Instructies aanbrengen lokale behandeling

Om de medicatie het beste zijn werk te laten doen, is het belangrijk deze aan te brengen in een schone mond. Hiervoor kunnen de volgende stappen gevolgd worden:

- Tandens poetsen en tussen de tanden reinigen
- Mond spoelen met klein slokje lauw water
- Mond droog deppen met een gaasje, plekje voor plekje waar de zalf gesmeerd moet worden

- Medicatie aanbrengen
- Gedurende een half uur niet eten of drinken

Genitale lichen planus

In het genitale gebied komen drie vormen van lichen planus voor:

1. De erosieve mucosale genitale variant. Glanzend erytheem met soms aan de rand een witte lijn of netwerk van Wickhamse striae en oppervlakkige erosies ter plaatse van de introïtus vaginae of de penis, die vaak pijn veroorzaken. Laesies zijn vaak scherp begrensd.
2. De klassieke variant, vergelijkbaar met cutane LP, op de labia majora of op de penisschacht.
3. De hypertrofische variant.

De grootste ziektelast bij patiënten met genitale LP bestaat uit branderige pijn aan het genitaal, en soms ook in de anale regio. De genitale huid met LP is kwetsbaar en gevoelig voor externe/mechanische irritatie. De pijnklachten verergeren door aanraken, bijvoorbeeld tijdens het vrijen, en zeker tijdens coïtus. Voorbeelden om dagelijkse irritatie te voorkomen zijn een aangepast fietszadel en het vermijden van te strakke kleding.

LP is een aandoening die ernstige consequenties kan hebben voor de kwaliteit van leven, en meer specifiek voor de kwaliteit van de seksualiteit en de (seksuele) relatie. Het is van belang dat de behandelaar hier aandacht aan besteedt. Het is van belang gericht hiernaar te vragen en de patiënt (en partner) te wijzen op de mogelijkheid van begeleiding/behandeling door psycholoog, seksuoloog NVVS en/of bekkenfysiotherapeut.

Seksuele gezondheid

De meeste volwassenen beschouwen seksuele gezondheid als een belangrijk aspect van hun kwaliteit van leven. Seksueel plezier, seksuele bevrediging en een positief seksueel zelfbeeld bevorderen lichamelijke en geestelijke gezondheid, geluk en kwaliteit van leven voor jong en oud. Dit geldt ook voor mensen met een medische aandoening.

Seksuele gezondheid wordt beïnvloed door zowel biologische, psychologische als sociale factoren. Dit uitgangspunt is gebaseerd op uitspraken van de World Health Organization (2010) en op het Bio-Psycho-Sociaal model. LP is een invaliderende ziekte die op vele manieren ingrijpt op het menselijk organisme (functies en anatomie), het menselijk handelen (activiteiten) en deelname aan het maatschappelijk leven (participatie). Wie LP beschouwt vanuit het allesomvattende perspectief van de ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) ziet dat vele symptomen direct of indirect van invloed zijn op de seksuele gezondheid van de patiënt en zijn/haar eventuele partner. Seksuele gezondheid wordt immers ook bepaald door factoren op het niveau van zowel lichaamsfuncties, activiteiten als participatie. LP als chronische ziekte kent over de tijd veranderingen in symptomatologie met tevens een grote invloed op de seksuele gezondheid. Aandacht voor de seksuele gezondheid is daarom gerechtvaardigd en wenselijk in zowel de acute/diagnostische fase als in de chronische/behandeling fase.

Naast seksuele functiestoornissen moet er oog zijn voor de invloed op de (seksuele) relatie. Wanneer seksuele gezondheid, waaronder het seksuele welbevinden van de patiënt met LP en diens eventuele partner, beschouwd wordt als een normaal aspect van het menselijke leven, dan betekent dit dat dit belangrijke aspect van kwaliteit van leven niet genegeerd, maar juist geadresseerd moet worden: de patiënt laten merken dat dit aspect niet veronachtzaamd wordt, en begrip ervoor dat de ziekte logischerwijs problemen met zich mee kan brengen op relationeel en seksueel vlak, die een uitdaging vormen voor de patiënt en diens eventuele partner. En niet voetstoots aannemen dat de patiënt daar, bijvoorbeeld gezien leeftijd of ziekte-ernst, niet mee bezig zal zijn. De patiënt moet in de gelegenheid worden gesteld aan te geven of zijn/haar seksuele gezondheid een bron van zorg is en zo ja, welke hulp dan in de rede ligt. Van de zorgverleners betrokken bij de behandeling van patiënten met LP mag verwacht worden dat ze hierin het voortouw nemen. Het bespreekbaar maken dient op een sensitieve wijze te gebeuren. Dit zou bijvoorbeeld volgens het PLISSIT-model (Annon, 1976) kunnen plaatsvinden. Het betekent op de eerste plaats simpelweg kenbaar maken dat men weet dat de seksuele gezondheid vragen/zorgen kan opleveren en dat men bereid is deze hulpvraag te onderkennen en desgewenst aandacht te geven. Afhankelijk van de aard en diepgang van de hulpvraag dient een passende discipline te worden ingeschakeld die een adequaat hulpaanbod kan formuleren. Voor complexe vraagstukken, waarin zowel biologische, psychologische als sociaal-relatieve factoren interacteren, is verwijzing naar een gecertificeerd seksuoloog NVVS vereist. Om te voorkomen dat deze gedeelde verantwoordelijkheid onder disciplines resulteert in geen verantwoordelijkheid nemen, adviseren wij dat de gynaecoloog/uroloog/dermatoloog in ieder geval in de diagnostische/acute fase het thema seksuele

gezondheid adresseert, en daarna op gezette tijden (proactief en structureel) gedurende de behandelfase aandacht aan seksuele gezondheid besteedt.

De volgende problemen kunnen een rol spelen:

Kwaliteit van leven: gêne, schaamte, zorgen, onzekerheid, somberheid, angst, depressie

Wanneer de huid is aangedaan, dan heeft dat significant meer invloed wanneer het gaat om een huidandoening van het genitaal. [Hassanin 2018]. Afhankelijk van de precieze lokalisatie van LP in het genitaal (bij vrouwen meestal de vagina soms ook vulva en anus; bij mannen de glans penis) kunnen patiënten last hebben van (vulvovaginale of peniele) pijn in het genitaal en verergering van pijn bij zitten, lopen, fietsen, en vrijen. Ook kunnen er problemen met mictie en/of defecatie ontstaan. Strakzittende kleding kan de genitale irritatie of pijn verergeren. Uiteindelijk kunnen de langdurige (pijn)klachten, het ongemak in het dagelijks leven, verminderde mobiliteit, en onzekerheid over hoe om te gaan met de pijn en de beperkingen, leiden tot depressie en angst. [Akel 2020, Cheng 2017, Balieva 2017] Vrouwen met LP lijken hoger risico te lopen op een depressie dan mannen met LP. [Sawant 2015]

Seksualiteit: genitaalbeeld en zelfbeeld

Vrouwen en mannen ervaren moeite om over klachten aan het genitaal te praten, zowel met partners, vrienden, familieleden alsook met zorgverleners; dit leidt tot vertraging bij het stellen van de diagnose, maar ook tot langdurige onzekerheid en zorgen. Als de diagnose eenmaal gesteld is blijft het een lastig onderwerp om over te praten; dit werd bij vrouwen onderzocht. [Sadownik 2020]

Pijn bij vrijen

Het is evident dat patiënten met genitale LP last kunnen hebben van pijn bij het vrijen, zowel bij vrijen met een partner als bij masturberen. De huidafwijkingen in het anogenitale gebied maken eigenlijk ieder rechtstreeks fysiek contact in dat gebied pijnlijk, bijvoorbeeld bij manueel of oraal contact. Coïtus kan pijnlijk zijn (dyspareunie) – zowel voor vrouwen met vulvovaginale LP als voor mannen met peniele LP - of helemaal onmogelijk (apareunie) worden. Met name als bij vrouwen de vaginawanden erosief zijn en/of verkleefd wordt coïtus ondoenlijk door de pijn. Maar ook voor mannen met erosieve afwijkingen aan de glans penis kan coïtus te pijnlijk worden.

Soms kiezen vrouwen ervoor om ondanks pijn, toch (penetrerend) seksueel contact te hebben. Indien coïtus pijn doet, kan dat leiden tot reflectoir aanspannen van de bekkenbodemp, waardoor coïtus nog meer bemoeilijkt wordt en de pijn toeneemt. Ook bij mannen met pijn kan reflectoire bekkenbodemp hypertonie ontstaan.

Door pijn kan ook de seksuele opwindning afnemen, met als gevolg bij mannen verminderde erectie en bij vrouwen verminderde lubricatie en daardoor nog meer frictie/pijn. Indien er recidiverend pijnlijke coïtus(pogingen) plaatsvinden kan dat leiden tot sensitatie (hypersensitiviteit van de vulva) en bekkenbodemp hypertonie (met triggerpoints). De combinatie van vulvaire sensitatie en bekkenbodemp hypertonie wordt vulvodynie genoemd en kan naast LP bestaan.

Het is belangrijk na te gaan wat de oorzakelijke en onderhoudende factoren zijn van pijn bij het vrijen: de pijnlijke lichen planus laesies, de sensitatie en/of de triggerpoints in de bekkenbodemp.

Patiënten met orale lichen planus kunnen wegens de orale huidafwijkingen doorklachten van pijn en jeuk belemmeringen ervaren bij het zoenen en/of bij orale seks.

Vaginale adhesies

Vaginale erosieve laesies en vaginale adhesies kunnen leiden tot pijn (dyspareunie) en onmogelijkheid van coïtus (apareunie). Patiënte kan zelf thuis deze laesies insmeren met topicale medicatie, eventueel met pelottes waarop medicatie wordt aangebracht. Patiënte kan proberen met behulp van een pelotte met topicale medicatie (zie hiervoor het hoofdstuk Lokale behandeling) de vagina weer toegankelijk te maken. Soms worden adhesies operatief verwijderd. Het is belangrijk dit in goed overleg met de patiënte (en partner) te doen en te vermelden dat adhesies kunnen recidiveren. Met name ook om irreële verwachtingen te voorkomen is een preoperatief consult met de seksuoloog geïndiceerd. [Suzuki 2013] Pelottes kunnen postoperatief gebruikt worden voor het openhouden van de introïtus na operatie. Het is van belang patiënte goed te instrueren, dat zij dit voorzichtig doet en dat het van belang is, dat zij de bekkenbodemp ontspant, zodat er geen onnodige irritatie van de introïtus ontstaat. Een bekkenfysiotherapeut kan patiënte leren de bekkenbodemp te ontspannen en te instrueren hoe de pelottes ingebracht kunnen worden.

Bekkenbodempertonie

Uit de anamnese en/of uit het gynaecologisch onderzoek kan duidelijk worden dat de vrouw (reflectoir) vaginistisch reageert op penetratie (poging). Als dit secundair is aan de LP, dat wil zeggen dat de vrouw eerder in staat is geweest tot coïtus, maar dat nu niet meer kan omdat er een reflectoire vaginistische reactie optreedt, dan is het belangrijk dit aan haar (en haar partner) uit te leggen). Patiënte kan thuis gaan oefenen met het vaginaal inbrengen van haar eigen vinger(s) of van pelottes met oplopende omvang met behulp van ontspanningsinstructies. Belangrijk bij deze oefeningen is dat de vrouw de vagina niet 'oprekt' met vinger/pelotte, omdat daardoor irritatie (sensitisatie) van het vagina-epitheel ontstaat, wat nu juist voorkomen moet worden. Indien er behoefte is aan begeleiding kan zij verwezen worden naar:

- een seksuoloog (leren omgaan met de beperking(en) en/of behandelen van de vulvaire sensitisatie en bekkenbodempertonie met exposure behandeling) en/of
- een bekkenfysiotherapeut (patiënte bewust leren gebruik te maken van de ademhaling en bewustzijn van buik- en bekkenbodempertonie tijdens pijnbeleving en andere ontspanningstechnieken).

De bekkenbodempertonie is soms niet alleen genitaal en reflectoir, maar kan in de gehele bekkenbodempertonie min of meer permanent aanwezig met obstructieve symptomen in mictie en defecatie. [Lunsen & Ramakers 2002] Dit kan bij vrouwen en mannen voorkomen; de patiënt kan verwezen worden naar een geregistreerd bekkenfysiotherapeut. Deze kan met behulp van oefentherapie de patiënt(e) leren de bekkenbodempertonie te relaxeren, eventueel ondersteund met triggerpointmassage en/of myofeedback.

Opwinding, lubricatie en erectie

Wanneer uit de anamnese is gebleken dat de vrouw of man reageert op (dreigende) penetratie met verminderde zin en opwinding en (elke vorm van) penetratie vermijdt als gevolg van angst voor pijn, kan verwijzing naar een seksuoloog overwogen worden. De seksuoloog zal met patiënt(e) (en partner) de mogelijkheid van seks zonder penetratie voor herstel van subjectieve en genitale opwinding bespreken. Om behalve pijnvrij (en dus voorlopig zonder coïtus), ook (weer) plezierig en lustvol te (leren) vrijen, wordt met patiënt(e) en partner besproken wat voor elk van beiden daarvoor nodig is. Daarbij zijn belangrijke aspecten: veiligheid, vertrouwen en intimiteit. Soms volstaat het coïtusverbod, en is het paar in staat tot plezierige, bevredigende seks zonder penetratie, soms vraagt het coïtusverbod juist extra begeleiding. Vanuit de gedachte dat seksueel verlangen kan ontstaan of toenemen op belonende (dus niet pijnlijke) ervaringen met seksuele opwinding, kunnen bijvoorbeeld naast het coïtusverbod streeleoefeningen met de partner worden geadviseerd. Met name voor patiënten met langdurige dyspareunie, zal het belangrijkste advies zijn om vooral explorerend op zoek te gaan naar (nieuwe) niet-coïtale vormen van erotische stimulatie.

Timing seksuologische voorlichting en behandeling

Biedt seksuologische voorlichting en behandeling (sexual health care) aan zowel in de acute/diagnostische fase, als later in de chronische/behandeling fase.

Toelichting/argumentatie: behandeling van vragen/zorgen omtrent de seksuele gezondheid na de diagnose LP is niet tijdgebonden. Zorgprofessionals dienen zich te realiseren dat dergelijke vragen/zorgen zowel in de acute fase als in de chronische fase urgent kunnen zijn of worden. Dit is afhankelijk van de omstandigheden van de individuele patiënt en/of diens partner, en/of de levensfase. Vragen/zorgen kunnen zich voordoen met betrekking tot lichaamsfuncties, activiteiten en participatie. Het is vanwege al deze variabelen niet mogelijk één moment in de tijd aan te wijzen waarop seksuologische voorlichting en/of behandeling het beste aangeboden kan worden. Daarnaast is bekend dat gegeven informatie niet altijd bevestigd in een stressvolle periode. Om die reden is het geen overbodigheid om op meerdere momenten na te gaan of de patiënt over adequate informatie beschikt. Tenslotte is het een feit dat patiënten over de volle breedte van hun leven een enorm adaptieproces (acceptatie en aanpassing) doormaken en dat zij gaande dit proces andere prioriteiten kunnen stellen en anders in staat kunnen zijn om informatie over hun seksuele gezondheid te verwerken.

Een ingang voor het gesprek over seksualiteit bij elke mannelijke en vrouwelijke patiënt met genitale LP biedt het volgende:

- Uit ervaring en uit onderzoek is bekend dat patiënten met (genitale) LP problemen kunnen ervaren bij seksualiteit. Of dat de partner vragen of zorgen heeft.

- Zijn er dingen die u wilt vragen of bespreken? (onzekerheid, gêne /schaamte, schuldgevoel naar partner, minder zin om te vrijen, minder/geen opwinding/orgasme, pijn bij vrijen)
- Zijn er dingen waar u zich zorgen over maakt? Of uw partner?
- Heeft u behoefte aan een gesprek met een seksuoloog?

Seksuologische voorlichting en behandeling

Allereerst is er een onderscheid tussen seksuologische voorlichting en seksuologische behandeling, hoewel in de praktijk beide aspecten in één en hetzelfde consult kunnen voorkomen.

Seksuologische voorlichting aan mannen en vrouwen met lichen planus is feitelijk een vorm van psycho-educatie. In de voorlichting horen uitleg over seksuele problemen die zich kunnen voordoen evenals behandelmogelijkheden. Indien er sprake is van een partner is het belangrijk om deze in dit proces in overleg met de patiënt actief te betrekken.

Normen en waarden omtrent seksualiteit zijn zeer divers. Dit vraagt een open, flexibele en respectvolle bejegening van de zorgverleners.

Het initiatief moet liggen bij de zorgverlener. Indien seksuologische begeleiding is gewenst, richt deze in aan de hand van de vraag van de patiënt en/of de partner.

Seksuologische voorlichting en seksuologische behandeling is gebaseerd op het BPS-model (Biopsychosociaal). Er kan gebruik worden gemaakt van het PLISSIT model (zie pagina 129).

Verwijzing naar seksuoloog

De patiënt(e) met LP kan naar de seksuoloog verwezen worden voor alle vragen of problemen op het gebied van seksualiteit, zoals:

- negatief genitaal- of zelfbeeld: gêne, schaamte en schuldgevoel
- verstoorde seksuele respons: verminderde zin/opwinding/orgasme
- (angst voor) pijn bij vrijen, dyspareunie, apareunie of vulvodynie
- (seksuele) relatie- en communicatieproblemen
- preoperatief (verwachtingen) en zo nodig postoperatief bij adhesiolysis

De seksuoloog zal in een (naar beiden open) gesprek met de patiënt(e) en zijn/haar partner de vragen, problemen, onzekerheden, (verschillen in) wensen en verwachtingen van beiden ten aanzien van seksualiteit exploreren. Naast informatie en uitleg krijgen patiënten gerichte adviezen, zoals bijvoorbeeld over:

- vermindering van angst (voor de pijn) door (tijdelijk) een pijn- en coïtusverbod;
- stapsgewijze exposure met behulp van eigen vingers of pelottes met voldoende glijmiddel;
- vermindering van de angst voor seksueel contact door stapsgewijze exposure aan niet pijnlijke seksuele stimuli;
- (her)introduceren van voorwaarden voor zin en seksuele opwinding, eventueel met een vibrator ter verbetering van clitorale stimulatie;
- wensen en grenzen, en communicatie daarover;
- mictie en defecatie;
- belang van voldoende bekkenbodemplaxatie bij coïtus;
- belang van voldoende seksuele opwinding/lubricatie bij coïtus. Eventueel kan een (hypoallergeen) lubricans geadviseerd worden, bijvoorbeeld het emolliens dat patiënt reeds gebruikt of een ander lubricans op basis van siliconen of olie. Emollientia waar vaseline in zit niet gebruiken in combinatie met condoms, want dat vermindert de betrouwbaarheid.
- begeleiding door een bekkenfysiotherapeut aan, indien de bekkenbodemplaxatie hypertoon is en/of pijnlijke triggerpoints bevat en tot (obstructieve) symptomen leidt.

Verwijzing naar bekkenfysiotherapeut

De bekkenfysiotherapeut kan de volgende ondersteuning bieden:

- de patiënte leren bewust te worden van de bekkenbodemplaxatie;
- de patiënte bewust maken van een ontspannen buik en buikademhaling;
- de patiënte leren de bekkenbodemplaxatie te ontspannen en de coördinatie te verbeteren;
- de patiënte instrueren hoe de bekkenbodemplaxatie in conditie wordt gehouden om mictie en defecatie op gang te houden;
- met behulp van perineummassage kan de relaxatie van spieren en de soepelheid van de huid verbeterd/ondersteund worden;

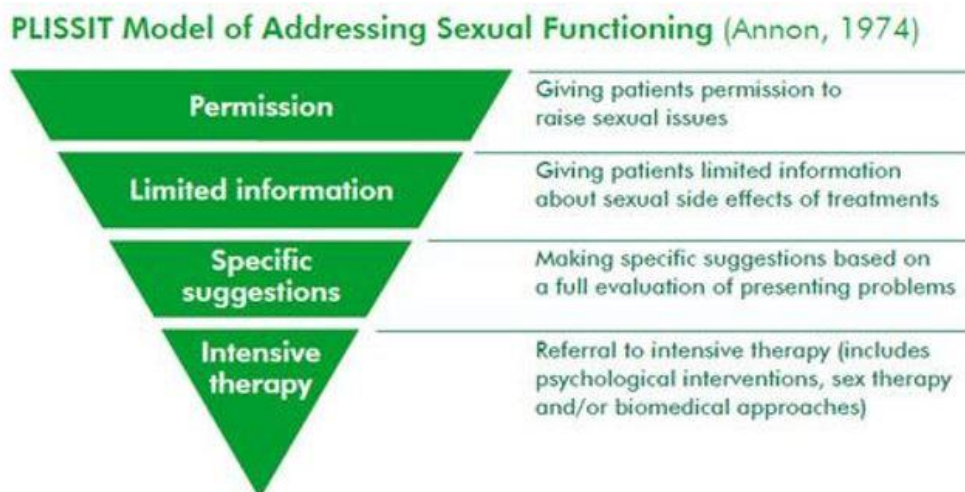
- met behulp van triggerpoint massage (drukpunt massage van pijnlijke plekken in de bekkenbodem) de (uitstralende) pijn verminderen;
- rectale ballontherapie kan gebruikt worden voor het leren ontspannen van de bekkenbodem;
- vaginale ballontherapie kan worden gebruikt voor het openhouden van de introïtus;
- de patiënte kan begeleid worden in het gebruik van pelottes;
- myofeedback kan ingezet worden om (visueel/auditief) inzicht te geven in zowel de aanspanning als de ontspanning van de bekkenbodem.

PLISSIT-model

Het PLISSIT-model (Annon, 1974) vormt het acroniem van Permission, Limited Information, Specific Suggestions en Intensive Therapy. Het is een stepped care model waarbij de interventies worden onderscheiden van eenvoudig (die door alle disciplines kunnen worden uitgevoerd) naar complex (die voorbehouden zijn aan medisch specialist en seksuoloog NVVS) en het verenigt zowel preventieve als curatieve elementen in zich.

- de eerste stap (Permission) kan door alle disciplines kan worden uitgevoerd (men laat merken het vanzelf sprekend te vinden dat patiënten vragen/zorgen ten aanzien van hun seksuele gezondheid kunnen hebben);
- de tweede stap (Limited Information) door disciplines die weet hebben van het ziektebeeld en die, zonder de persoon te hoeven kennen, informatie kunnen geven;
- de derde stap (Specific Suggestions) door die disciplines die, op basis van analyse van de bijzondere omstandigheden van de betreffende patiënt, een gericht advies kunnen geven;
- de vierde stap (Intensive Therapy) kan door specifieke zorgverleners worden uitgevoerd.

Het PLISSIT-model borgt structurele en proactieve multidisciplinaire aandacht voor seksualiteitsvraagstukken. Het wordt wereldwijd toegepast. Het bijzondere aan het model is dat het als organiserend model (wie doet wat) kan worden ingezet, maar ook als gefaseerd gespreksmodel (wanneer pak je wat op). Het geeft niet-seksuologen, die weinig beeld hebben bij de manier waarop je aandacht voor seksuele gezondheid kunt waarborgen, een goed idee hoe dit toch mogelijk is en waar mogelijkheden liggen vanuit de eigen discipline.



Nagel lichen planus (2021)

Lichen planus kan alle componenten van het nagelcomplex aantasten: de matrix, het nagelbed en de direct omgevende huid. Bij aantasting van het nagelbed zullen de nagels reeds bij geringe belasting loslaten en is kans op verlies van de nagels groot. Wanneer zowel nagelmatrix als nagelbed is er nauwelijks sprake van aanwezigheid van nagels.

Dit alles leidt tot veel klachten. Naast pijn, blijven haken door splijting van de nagels, losscheuren en dysfunctie met verminderd tastgevoel en verlies van fijne manipulatie, kan er ook sprake zijn van ernstige esthetische-cosmetische bezwaren die kunnen leiden tot schaamtegevoel en sociaal vermijdingsgedrag.

De begeleiding van patiënten met praktische adviezen t.a.v verzorging van de nagels en camouflage kunnen bijdragen aan vermindering van ziektelast en verbetering van de kwaliteit van leven.

Algemene adviezen

- Vermijdt beschadiging en irritatie: draag handschoenen bij werkzaamheden welke de nagels kunnen beschadigen en vermijdt direct huidcontact met agressieve stoffen en schoonmaakmiddelen.
- Manicuren:
 - Mag door patiënt zelf gedaan worden maar wees terughoudend met vijlen en frezen en gebruik geen instrumenten om vuil onder de nagels te verwijderen. Gebruik een nagelborsteltje indien nodig.
 - Houdt de nagels kort en vijl uitstekende nagelfragmenten voorzichtig weg om haken te vermijden. Eventuele scheuren in de nagels kunnen opgevuld worden met druppel seconde lijm.
 - Duw de nagelriemen niet terug: dit kan leiden tot meer irritatie van de nagelplooi en draagt niet bij aan snellere groei noch zuurstofopname
- Verwijs eventueel naar een medisch pedicure voor behandeling of instructies t.a.v. zelfzorg.

Camouflage

Afhankelijk van de ernst en uitgebreidheid en mate van aantasting van de nagels kan camouflage toegepast worden. Dit is echter individueel sterk verschillend: effect op de nagels is afhankelijk van de mate van aantasting. Bij nagels die deels of geheel losliggen van het nagelbed worden deze technieken niet aangeraden.

Camouflage technieken

Voor alle onderstaande opties geldt dat deze aangebracht mogen worden indien met niet bekend is met allergie voor bestanddelen. “Verstikking” van het nagelbed is niet aan de orde want er is geen zuurstofopname door de nagel; oxygenatie gaat via arteriële bloedcirculatie.

- Nagellak
- Acrylnagels
- Gelnagels
- Gelnagellak
 - Gelnagels en gelnagellak kunnen “bijgevuld” worden bij uitgroei. Houdt de nagel kort; de nagel mag nooit voorbij de top van de vinger reiken en de vrije rand moet bij voorkeur niet voelbaar zijn als je langs de vingertop omhoog wrijft.

Deze behandelingen hebben als nadeel dat de kunstnagels verwijderen moeten worden door professional middels vijlen. Dit kan weer leiden tot verdere beschadiging van de nagels.

Wat voor de ene patiënt effectief is, kan voor de ander averechts werken. En ook in de tijd kan de situatie en uitwerking van deze behandelingen verschillen. Het blijft een kwestie van *trial and error*: wat bij de ene patiënt goed werkt pakt bij de ander averechts uit.

Lichen planopilaris (2021)

Haarverlies, wat het gevolg kan zijn lichen planopilaris, kan zeer belastend zijn voor patiënten. Als patiënten het haarverlies willen verbergen zijn hiervoor meerdere opties. Naast een op maat gemaakt haarwerk of pruik kan de patiënt de kale plekken camoufleren met behulp van speciale haarverf of tatoeages. Dat laatste kan ook bij haarverlies van de wenkbrouwen een oplossing zijn. Haartransplantatie is ook een mogelijkheid. Voor invasieve behandelingen zoals tatoeages of haartransplantatie moet de ziekte wel uitgeblust zijn. Bij invasieve behandelingen is er altijd een kans op een recidief of het Köbner fenomeen en kan er dus opnieuw haarverlies optreden.

Aanbevelingen

Geef iedere patiënt met lichen planus proactief en uitgebreid informatie over de aandoening en over de consequenties op de korte en lange termijn.

Wijs iedere patiënt met lichen planus op mogelijke uitingen van de ziekte op andere locaties. Raad patiënten aan om bij bezoek aan medisch specialisten te vermelden dat zij lichen planus hebben.

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

Vraag gericht naar stemmingsklachten (somberheid, schuld, schaamte) en angstklachten, en bespreek verwijzing naar een psycholoog.

Vraag gericht naar de kwaliteit van leven bij patiënten met lichen planus

Genitale lichen planus

Bespreek mogelijke invloed op het seksueel functioneren en wijs patiënten met genitale lichen planus op de mogelijkheid van begeleiding/behandeling door een seksuoloog NVVS, en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut.

Bij chirurgisch ingrijpen dient een preoperatief consult bij een seksuoloog NVVS en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut plaats te vinden om vast te stellen of er sprake is van een realistisch verwachtingspatroon en om sensitatie en/of bekkenbodempertone (contra-indicaties voor een operatie) uit te sluiten.

Orale lichen planus

Besteed bij patiënten met orale lichen planus aandacht aan mondverzorging en bespreek de invloed op het oraal seksueel functioneren/zoenen. Wijs patiënten met oraal lichen planus op de mogelijkheid van begeleiding/behandeling door een seksuoloog NVVS.

Lichen planopilaris

Bespreek de invloed van het haarverlies op het dagelijks leven en geef informatie over de mogelijkheden voor een haarstuk.

Nagel lichen planus

Geef patiënten met nagel lichen planus gerichte adviezen over de verzorging van de nagels.

Besteed bij patiënten met nagel lichen planus aandacht aan de eventuele cosmetische bezwaren en camouflage opties.

* Nuttige websites

Medische verenigingen

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

<https://nvdv.nl/patienten/dermatologie/zoek-ee-huidaandoening/lichen-planus>

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

<https://www.degynaecoloog.nl/onderwerpen/lichen-planus/>

Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB)

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

Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging voor Seksuologie (NVVS)

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

https://www.nvvs.info/images/EL210337_Factsheet_Meerwaarde_NVVS-professionals_-_voor_cli%C3%ABnten-pati%C3%ABnten.pdf

Nederlandse Vereniging voor Vulva Pathologie (NVvVP)

www.vulvapati.nl

Patiëntenverenigingen

Lichen Planus Vereniging Nederland (LPVN)

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

<https://www.lichenplanus.nl/publicaties>

Koepelorganisatie Huid Nederland (voorheen: Huidpatiënten Nederland)

www.huidnederland.com

Referenties

- Akel R, Cohen CE, Fuller C. The Lady Garden Club: supporting women with vulval conditions and their partners J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jul;34(7):1579-1582.
- Balieva F, Kupfer J, Lien L, Gieler U, Finlay AY, Tomás-Aragónés L, Poot F, Misery L, Sampogna F, van Middendorp H, Halvorsen JA, Szepletowski JC, Lvov A, Marrón SE, Salek MS, Dalgard FJ. The burden of common skin diseases assessed with the EQ5D™: a European multicentre study in 13 countries. Br J Dermatol. 2017 May;176(5):1170-1178.
- Cheng H, Oakley A, Conaglen JV, Conaglen HM. Quality of Life and Sexual Distress in Women With Erosive Vulvovaginal Lichen Planus. J Low Genit Tract Dis. 2017 Apr;21(2):145-149
- Hassanin AM, Ismail NN, El Guindi A, Sowailam HA. The emotional burden of chronic skin disease dominates physical factors among women, adversely affecting quality of life and sexual function. J Psychosom Res. 2018 Dec;115:53-57.
- Lunsen van HW, Ramakers MJ. The hyperactive pelvic floor syndrome (HPFS): Psychosomatic and psychosexual aspects of hyperactive pelvic floor disorders with co-morbidity of uro-gynaecological, gastro-intestinal and sexual symptomatology. Acta Endosc 2002;32/3:275-85
- Sadownik LA, Koert E, Maher C, Smith KB. A Qualitative Exploration of Women's Experiences of Living With Chronic Vulvar Dermatoses. J Sex Med. 2020 Sep;17(9):1740-1750
- Sawant N, Vanjari NA, Khopkar U, Adulkar S. A study of depression and quality of life in patients of lichen planus. ScientificWorldJournal. 2015;2015:817481.
- Suzuki V, Haefner HK, Kraus-Piper C, O'Gara C, Reed BD. Postoperative sexual concerns and functioning in patients who underwent lysis of vulvovaginal adhesions. J Low Genit Tract Dis. 2013 Jan;17(1):33-7.

Organisatie van zorg (2021)

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg rondom patiënten met lichen planus georganiseerd te worden?

Inleiding

Lichen planus is een chronische aandoening die gezien wordt door huisartsen, tandartsen, dermatologen, gynaecologen, MKA-chirurgen, MDL-artsen, seksuologen, bekkenfysiotherapeuten, mondhygiënisten en zelden door urologen, KNO-artsen en oogartsen. Samenwerking is van belang met als doel het beleid van deze disciplines op elkaar af te stemmen.

Diagnostiek

Lichen planus heeft een zeer divers spectrum aan manifestaties. Met uitzondering van de oesofageale variant, kan de diagnose lichen planus door ervaren behandelaars vaak gesteld worden op basis van anamnese en klinisch beeld. Bij verdenking op één vorm van lichen planus dienen klachten van de overige lokalisaties ook te worden uitgevraagd en onderzocht. Bij twijfel over de diagnose (of bij verdenking op neoplasie) kan door de huisarts naar de tandarts of tweede lijn verwezen worden voor beoordeling en (aanvullende) diagnostiek. Bij verdenking op extracutane of extra-orale lichen planus (anogenitaalgebied, oesofagus, nagels, scalp, of zeldzamere lokalisaties) is verwijzing naar de tweede lijn geïndiceerd.

Om oesofageale lichen planus te diagnosticeren is zowel endoscopisch als histologisch onderzoek nodig. Bij verdenking op oesofageale lichen planus dient patiënt dus direct naar een MDL-arts verwezen te worden.

Behandeling

De huisarts verwijst patiënten met cutane lichen planus zo nodig indien de klachten van de patiënt niet voldoende verbeteren na behandeling met lokale therapie, of bij lichen planus op extracutane lokalisaties. Binnen de tweede lijn kan ook onderling worden verwezen, bijvoorbeeld naar centra waar bepaalde expertise (zoals vulvapoli's) of behandelingen plaatsvinden.

Behandeling van cutane lichen planus, lichen planopilaris en lichen planus van de nagels vindt plaats door de dermatoloog. Behandeling van genitale lichen planus door de dermatoloog en/of gynaecoloog. Behandeling van orale lichen planus door de tandarts, MKA-chirurg of dermatoloog. Behandeling van oesofageale lichen planus door de MDL-arts.

Bij genitale lichen planus is het van belang om het seksueel functioneren te bespreken en kan begeleiding door een seksuoloog NVVS zinvol zijn. Als er problemen zijn met mictie en/of defecatie of als er sprake is van dyspareunie kan er verwezen worden naar een geregistreerd bekkenfysiotherapeut. Deze adviezen gelden voor zowel mannelijke als vrouwelijk patiënten met genitale lichen planus.

Bij psychische klachten (zoals angst of depressie) kan begeleiding door een psycholoog nuttig zijn.

Bij orale lichen planus kan de tandarts patiënten naar een mondhygiënist verwijzen voor gebitsreiniging, met name bij patiënten voor wie dit moeizaam gaat in verband met ziekteactiviteit. De mondhygiënist kan de patiënt begeleiden en praktische adviezen geven over de verzorging van de mond. De tandarts blijft in dit geval wel verantwoordelijk en aansprakelijk voor de behandeling.

Terugverwijzing

Patiënten met cutane lichen planus kunnen als de ziekte met lokale therapie onder controle is worden terugverwezen naar de huisarts.

Patiënten met genitale LP blijven meestal onder controle bij dermatoloog of gynaecoloog.

Patiënten met orale LP die onder behandeling zijn bij een MKA-chirurg of dermatoloog kunnen, als de ziekte onder controle is, worden (terug)verwezen naar de tandarts.

Patiënten met oesofageale LP en dysfagie die actief behandeld worden of patiënten met een reden voor periodieke endoscopische surveillance, blijven meestal onder controle bij de MDL-arts. Patiënten zonder passage klachten of met milde stabiele klachten, zonder noodzaak tot endoscopische follow-up of zonder wens voor actieve behandeling, kunnen worden terugverwezen naar de primaire behandelaar.

Patiënten met lichen planopilaris en lichen planus van de nagels die actief behandeld worden blijven meestal onder controle bij de dermatoloog. Patiënten die stabiel blijven met lokale behandeling of die geen behandeling (meer) wensen of nodig hebben worden terugverwezen naar de huisarts.

Controle

Patiënten met cutane lichen planus in remissie hoeven niet onder controle te blijven.

Patiënten met actieve genitale lichen planus worden iedere 3 tot 6 maanden gezien door een dermatoloog of gynaecoloog, bij toename van klachten vaker. Wanneer de ziekte onder controle is en er geen klachten zijn vindt jaarlijkse controle plaats.

Voor patiënten met orale lichen planus is jaarlijkse controle geïndiceerd.

Patiënten met oesofageale lichen planus die actieve medicamenteuze behandeling of endoscopische behandeling dan wel endoscopische surveillance behoeven, zullen meestal elke 6 tot 12 maanden worden gezien door een MDL-arts. De controlefrequentie is sterk afhankelijk van de klachten en het ziektebeloop.

De controlefrequentie van patiënten met actieve lichen planopilaris en lichen planus van de nagels hangt af van de ziekte-ernst en de therapie. Wanneer de ziekte uitgeblust is of behandeling niet verder gewenst of mogelijk is, is controle niet meer noodzakelijk.

Voorlichting

Het is belangrijk dat de voorlichting van verschillende aan patiënten met lichen planus op elkaar zijn afgestemd. Alle zorgverleners dienen te vragen naar klachten op overige lokalisaties en bij klachten deze te onderzoeken of voor onderzoek te verwijzen. Zorgverleners dienen iedere patiënt met lichen planus proactief en uitgebreid informatie te geven over de aandoening en over de consequenties op de korte en lange termijn. Deze voorlichting kan schriftelijk ondersteund worden door bijvoorbeeld een informatiefolder of een verwijzing naar de websites van de patiëntenvereniging en de beroepsverenigingen.