

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Matthias Goebeler

**Intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie bei Lichen planus-
eine retrospektive Studie bei 64 Patienten**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Julia Hammerschmidt
aus Judenbach

Würzburg, Dezember 2013



Referentin: Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Urs Müller-Richter

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2014

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Historischer Rückblick	1
1.2 Definition	1
1.3 Epidemiologie	2
1.4 Klinik und Verlauf	2
1.4.1 Lichen planus (Synonym: Lichen ruber planus)	2
1.4.2 Oraler Lichen planus (Synonym: Lichen planus mucosae)	6
1.4.3 Lichen planus follicularis (Synonym: Lichen planopilaris)	7
1.4.4 Lichen planus exanthematicus (Synonym: Lichen generalisatus)	8
1.4.5 Lichen planus erosivus perianalis	8
1.4.6 Lichen planus pemphigoides	9
1.5 Prognose	9
1.6 Ätiopathogenese	10
1.7 Histologie	12
1.8 Therapie	13
1.8.1 Glukokortikoide (Synonym: Kortikosteroide, Steroide)	13
1.8.2 Wirkmechanismus	14
1.8.3 Topische Glukokortikoidtherapie	16
1.8.4 Systemische Glukokortikoidtherapie	16
1.8.4.1 Systemische Glukokortikoidpulstherapie	18
1.8.4.2 Orale Glukokortikoid-Mini-Pulstherapie	18
1.8.4.3 Intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie	18
1.8.4.4 Fakten zu Dexamethason	21
1.8.5 Weitere Therapiemöglichkeiten	22
1.8.6 Psychotherapeutischer Ansatz	22
2. Fragestellung	24
3. Material und Methoden	26
3.1 Patientengut	26
3.2 Datenerfassung	27
3.3 Statistik	27
3.4 Therapie	28
4. Ergebnisse	30
4.1 Geschlecht und Alter der Patienten	30
4.2 Verteilung der klinisch führenden Lichen-planus-Formen	31
4.3 Klinik	32
4.3.1 Symptome	32
4.3.2 Oraler Lichen planus	32
4.3.3 Lichen planus follicularis	35
4.3.4 Lichen planus exanthematicus	36
4.3.5 Lichen planus mit lokalisiertem Hautbefall als führendes Symptom	38
4.3.6 Lichen planus erosivus perianalis	39

4.3.7 Lichen planus pemphigoides	40
4.4 Diagnostik	41
4.4.1 Histopathologie	41
4.4.2 Immunpathologie (direkte und indirekte Immunfluoreszenz)	41
4.5 Dauer des Lichen planus vor Therapiebeginn	42
4.6 Risikofaktoren	42
4.6.1 Medikamente	42
4.6.2 Begleiterkrankungen	43
4.6.3 Assoziierte Erkrankungen	43
4.6.3.1 Hepatitis	43
4.6.3.2 Autoimmunerkrankungen	43
4.6.3.3 Allergien	44
4.6.4 Malignome	45
4.7 Therapie	46
4.7.1 Vortherapie	46
4.7.2 Intravenöse Dexamethason-Pulstherapie	47
4.7.3 Erste Auswertung: Ergebnisse der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie nach Therapieende	49
4.7.4 Nebenwirkungen	52
4.7.5 Zweite Auswertung: Follow-up	53
4.7.6 Dritte Auswertung: Aktueller Hautbefund	55
4.7.7 Ansprechen der Lichen-planus-Formen auf die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie	57
4.7.8 Rezidive	59
4.7.9 Verstorbene Patienten	59
5. Diskussion	60
5.1 Epidemiologie und Klinik	60
5.2 Risikofaktoren	61
5.2.1 Medikamente	61
5.2.2 Begleiterkrankungen	62
5.2.3 Assoziierte Erkrankungen	62
5.2.4 Malignome	64
5.3 Therapie	67
5.3.1 Intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie in der Dermatologie	69
5.3.2 Nachuntersuchung	74
5.3.3 Aktueller Hautbefund	74
5.4 Weitere Therapieoptionen beim Lichen planus	75
5.4.1 Dexamethason in anderer Applikationsform	75
5.4.2 Calcineurininhibitoren	76
5.4.2.1 Tacrolimus	77
5.4.2.2 Pimecrolimus	78
5.4.2.3 Ciclosporin	79
5.4.3 Biologics	80
5.4.4 Evidenzbasierte, systematische Übersichtsarbeiten zur topischen Therapie des Lichen planus	83
5.4.4.1 Übersichtsarbeit zur topischen Therapie des oralen Lichen planus	83

5.4.4.2	Übersichtsarbeit zur topischen Therapie des erosiven Lichen planus	84
6.	Zusammenfassung	86
7.	Literaturverzeichnis	88
8.	Abbildungsverzeichnis	115
9.	Tabellenverzeichnis	116
10.	Abkürzungsverzeichnis	118
Anhang		
A	Patienten-Erhebungsbogen	
B	Danksagung	
C	Eidesstaatliche Erklärung	
D	Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1 Historischer Rückblick

Die Bezeichnung Lichen planus wurde erstmals von Erasmus Wilson im Jahre 1869 geprägt (Wilson, 1869). Ferdinand von Hebra, der Begründer der modernen Dermatologie, sprach bereits 1860 von einem Krankheitsbild, das er Lichen ruber acuminatus nannte und das sich durch einen knötchenartigen Charakter auszeichne (von Hebra und Elfinger, 1869). Sein Schüler Moriz Kaposi unterteilte den Lichen ruber in zwei klinische Formen, den Lichen ruber acuminatus und den Lichen ruber planus (Kaposi, 1892). Das Krankheitsbild des Lichen ruber acuminatus entsprach einem Krankheitsbild, das im 19. Jahrhundert verschiedene französische Autoren unter dem Namen Pityriasis rubra pilaris kannten, worauf eine jahrzehntelange Diskussion über die Eigenständigkeit der beiden Krankheitsbilder einsetzte (Kaposi, 1892). Da Wilson annahm, dass eine Verbindung zwischen seinem Lichen planus und von Hebras Lichen ruber acuminatus bestand, wurden folgende Synonyme eingeführt, die noch heute Gültigkeit haben: Lichen planus, Lichen ruber und Lichen ruber planus (Al Mutairi et al., 2005). Im Jahre 1895 trug vor allem Louis-Frederic Wickham zum Verständnis der klinischen Merkmale bei, indem er auf den Lichen-planus-Läsionen Punktierungen und Striae beschrieb, welche fortan seinen Namen trugen (Wickham, 1895). Auch Jean Darier definierte 1909 die Merkmale der Hautläsionen des Lichen planus und deren histopathologische Eigenschaften (Black, 1972).

1.2 Definition

Der Lichen planus (Synonym: Lichen ruber planus, Knötchenflechte, engl.: Lichen planus, 4p-disease) ist eine chronisch entzündliche Dermatose unbekannter Ursache und diagnostischer Morphologie, die sich an der Haut, hautnahen Schleimhäuten, Nägeln und den Haaren manifestiert (Boyd und Neldner, 1991). Er verläuft in Phasen der akuten Exazerbation und solchen der klinischen Inaktivität und weist keine Systemzeichen, aber starken Juckreiz auf (Eisen, 2002).

1.3 Epidemiologie

Der Lichen planus tritt mit einer Prävalenz von 0,5–1,0 % in der Gesamtbevölkerung auf, wobei beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen sind (Boyd und Neldner, 1991; Ellgehausen et al., 1998; Lehman et al., 2009; Wagner et al., 2013). Die Inzidenz beträgt 0,2–1 % pro 100.000 der erwachsenen Bevölkerung pro Jahr (Boyd und Neldner, 1991; Ellgehausen et al., 1998; Lehman et al., 2009). Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten (Bhattacharya et al., 2000; Al-Hashimi et al., 2007; Lehmann et al., 2009). Mehr als zwei Drittel der Patienten befinden sich jedoch zwischen dem 3. und 6. Lebensjahrzehnt (Bhattacharya et al., 2000; Al-Hashimi et al., 2007; Lehmann et al., 2009; Wagner et al., 2013).

Kinder machen etwa 1–4 % der Lichen-planus-Fälle aus (Nanda et al., 2001), wobei bei europäischen Kindern die Erkrankung eher selten vorkommt (Fortina et al., 2008), im Gegensatz zu indischen und afrikanischen (Ott et al., 2007; Balasubramaniam et al., 2008). Familiäre Lichen-planus-Formen sind mit einer Prävalenz von 1,5 % eher selten, wurden aber vereinzelt beschrieben (Pedraz et al., 2010). Vermutet wird ein Zusammenhang mit bestimmten humanen Leukozyten-Antigenen (= HLA) (Copeman et al., 1978).

Der familiäre Lichen planus äußert sich in schwereren Verläufen und beginnt oft im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter (Mahood, 1983). Er zeigt eine gesteigerte Tendenz zu ausgedehnten Befunden, häufigen Rückfällen (Katzenelson et al., 1990; Pedraz et al., 2010) und erosiver, ulzerativer Manifestation, vor allem an der Mundschleimhaut, seltener an der Genitalschleimhaut (Katzenelson et al., 1990; Pedraz et al., 2010).

1.4 Klinik und Verlauf

1.4.1 Lichen planus (Synonym: Lichen ruber planus)

Die charakteristischen Eigenschaften des Lichen planus wurden als die 4P's zusammengefasst: **P**urpura, **P**olygonal, **P**ruritus und **P**apel (Synonym: „4p disease“)

(Black, 1972).

Das klassisch klinische Bild des Lichen planus zeigt rötlich-braune, polygonale Papeln und Plaques in symmetrischer Verteilung (Wolf et al., 2010). Die Knötcheneruptionen kommen als einzeln stehende, punktförmig verstreute Effloreszenzen sowie in linearen, striären und gefelderten Anordnungen vor (siehe Abb. 1) (Wolf et al., 2010). Phasenweise und vor allem in der Eruptionsphase sind sie häufig mit Juckreiz verbunden (Lehman et al., 2009). In dieser Phase kann besonders durch mechanische Provokation die Entwicklung neuer Lichen-planus-Effloreszenzen induziert werden, auch isomorpher Reizeffekt oder Köbner-Phänomen genannt (Boyd und Neldner, 1991; Wolf et al., 2010). Die plaqueförmigen Herde entstehen durch Konfluenz der einzelnen Papeln (Boyd und Neldner, 1991).

Die Farbe der Papeln ist zunächst entzündlich-rot, nach einigen Wochen tendiert sie ins Rötlich-Bräunliche, und bei Abheilung finden sich eher braune Farbtöne (sekundäre Hyperpigmentierung), vor allem bei Patienten mit dunklem Hauttyp (Wolf et al., 2010). Die frische Pappel glänzt wie Perlmutter oder Wachs (Wilson, 1869). Im Verlauf ziehen sich feine mattweißliche Streifen durch größere Herde (Wilson, 1869). Dieses charakteristische Merkmal des Lichen planus wurde nach seinem Entdecker als Wickham-Streifen benannt, die sowohl an der Haut als auch an der Schleimhaut zu finden sind (siehe Abb. 2) (Wilson, 1869). Durch das Auftragen von Wasser oder Öl oder die Betrachtung der Läsionen mit dem Dermatoskop können diese Streifen an der Haut besser sichtbar gemacht werden (Vazquez-Lopez et al., 2007).

Die Prädispositionsstellen der Erwachsenen sind die Beugeseiten der großen Gelenke (z.B. Ellenbeugen und Kniebeugen), distale Extremitätengelenke (z.B. Handgelenksbeugen), die Unterschenkelstreckseiten, die Sakralregion sowie die oralen und genitalen Schleimhäute (Wolf et al., 2010; Wagner et al., 2013). Die Beteiligung der oralen Schleimhäute wird mit 30–70 % angegeben (Thompson und Skaehill, 1994; Ellgehausen et al., 1998) und die Beteiligung der Genitalschleimhäute mit 10–17 % des kutanen Lichen planus (Xue et al., 2005; Belfiore et al., 2006; Bidarra et al., 2008).

Eine Nagelbeteiligung ist mit 10–15 % möglich, aber zumeist von milder Ausprägung (Scully und El-Kom, 1985; Tosti et al., 1993). Sie kann zur Verdünnung, Längsrillung und Verkürzung der Nagelplatte bis hin zur Onychorrhö, subungualer Hyperkeratose und Onycholysis führen (Tosti et al., 1993). Als Endstadium kann sich ein Pterygium

unguis bilden (Tosti et al., 1993).

Der Lichen planus kann asymptomatisch verlaufen oder aber Beschwerden verursachen, die von leichten bis hin zu starken und stärksten Schmerzen reichen können (Boyd und Neldner, 1991). Der Grad des Juckreizes entspricht dabei der klinischen Ausprägung (Wolf et al., 2010). Linderung versuchen die Patienten durch Reiben der betroffenen Areale zu erreichen, da Kratzen oft als schmerzhaft empfunden wird (Boyd und Neldner, 1991; Wolf et al., 2010).

Die durchschnittliche Verlaufszeit beträgt mehr als ein bis zwei Jahre. Rezidivschübe können noch Jahre nach der Erstmanifestation auftreten (Lozada-Nur und Miranda, 1997). Laut einer epidemiologischen Studie mit 232 Lichen-planus-Patienten können die Symptome des Lichen planus nach längerem Bestehen (zwischen einem Monat und sieben Jahren) spontan verschwinden, aber auch nach längerer Symptombefreiheit erneut exazerbieren (Bhattacharya et al., 2000). Dabei haben akute generalisierte Formen, wie z.B. der Lichen exanthematicus, im Vergleich zu lokalisierten Varianten einen eher schnellen Verlauf mit Tendenz zur Spontanremission innerhalb eines Jahres (Scully und El-Kom, 1985; Marshman, 1998; Lehman et al., 2009). Thorn et al. berichteten in einer retrospektiven Studie über eine Spontanremissionsrate von 17 % bei 677 Lichen-planus-Patienten (Thorn et al., 1988). Für die chronisch persistierenden Formen wie z.B. den Lichen mucosae, Lichen follicularis oder hypertrophe Varianten werden auch maligne Transformationen (z.B. in ein spinözelluläres Karzinom) beschrieben (Marshman, 1998).

Abweichend vom typischen Hauterscheinungsbild gibt es verschiedene klinische Varianten, die sich in Morphologie und Verteilung der Lichen-planus-Effloreszenz sowie nach der Erkrankungsregion unterscheiden (Lehman et al., 2009).

Der Übersichtlichkeit halber werden nachfolgend diejenigen klinischen Erscheinungsformen des Lichen planus erläutert, die in unserer Patientengruppe vorgefunden wurden.

Abb. 1: Polygonale Papeln und Plaques mit lichenoidem Glanz an den Unterarmen



(Quelle: Universitäts-Hautklinik Würzburg)

Abb. 2: Wickham-Streifen an der Wangeninnenseite



(Quelle: Universitäts-Hautklinik Würzburg)

1.4.2 Oraler Lichen planus (Synonym: Lichen planus mucosae)

Der Befall der Mundschleimhaut manifestiert sich bei 30–70 % der Lichen-planus-Patienten. In ca. 25 % der Fälle bestehen nur Schleimhautveränderungen (Altman und Perry, 1961; Lehman et al., 2009; Staubach P, 2009). Bei dieser Form des Lichen planus sind häufiger Frauen in der 4. und 5. Lebensdekade betroffen (Arisawa et al., 2008; Lehman et al., 2009).

Prädilektionsstellen sind an der Wangeninnenseite nahe am Mundwinkel, am Zungenrand und an der Gingiva (Scully et al., 1985; Silverman et al., 1985; Odukoya et al., 1985; Murti et al., 1986; Silverman et al., 1997). Dabei werden retikuläre, disseminiert papulöse und plaqueartige Formen unterschieden, die meistens symptomlos sind (Silverman et al., 1997). Seltener kommen atrophe, ulzerative, hyperkeratotische und bullöse Formen vor, die zum Teil äußerst schmerzhaft sein können (Silverman et al., 1997). Die genannten klinischen Formen können neben-, nach- und ineinander übergehen (Silverman et al., 1997). Das gemeinsame Auftreten von verschiedenen Formen ist häufig (Silverman et al., 1997).

Bei 10–40 % aller Patienten mit oralem Lichen planus finden sich auch Manifestationen dieser Erkrankung an anderen Körperstellen (Scully und El-Kom, 1985; Brown et al., 1993). Zum Beispiel kann die äußere Haut in 10–40 % der Fälle, Pharynx und Oesophagus zu ca. 25 % oder der Vulvovaginalbereich in 10–25 % der Fälle zusätzlich betroffen sein (Xue et al., 2005; Belfiore et al., 2006; Bidarra et al., 2008). Bei Männern mit oralem Lichen planus bestehen öfters auch Effloreszenzen an der Glans penis und Vorhaut. Diese zeigen erosive Herde oder auch kleine Papeln (Lodi et al., 2004). Die Herde können auch plaqueförmigen Charakter annehmen und heilen häufig zentral ab (Lodi et al., 2004).

Verschiedene Triggerfaktoren wie Medikamente, chemische Substanzen, Stoffwechselerkrankungen oder Autoimmunphänomene wurden immer wieder beschrieben (Yannias et al., 2000; Al-Mutairi et al., 2004). Chronische Irritationen durch lokale Reize auf der Schleimhaut z.B. durch Nikotin, Alkohol, scharfe Gewürze, Prothesenteile oder scharfkantige Füllungen können die Erkrankung unterhalten oder zur Verschlechterung führen (Yannias et al., 2000; Al-Mutairi et al., 2004).

Anfänglich entstehen die Effloreszenzen ohne Beschwerden, so dass sie dem Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium auffallen und über die Dauer der Erkrankung wenig Aussagen gemacht werden können (Staubach P., 2009). Aufgrund des Risikos der malignen Transformation in ein spinözelluläres Karzinom müssen die Effloreszenzen regelmäßig kontrolliert werden (Murthi et al., 1986; Eisen et al., 2002; Bornstein et al., 2006; Carbone et al., 2009). In Nachbeobachtungszeiten von bis zu 20 Jahren liegt die Häufigkeit einer malignen Transformation zwischen 0,4 und 20 % (Murthi et al., 1986; Eisen et al., 2002; Bornstein et al., 2006; Carbone et al., 2009).

1.4.3 Lichen planus follicularis (Synonym: Lichen planopilaris)

Der Lichen planus follicularis findet sich am Kapillitium und ist oft durch fest haftende Schuppen über den Haarfollikeln und eine bleibende, narbige Alopezie im Zentrum der Herde charakterisiert (Mirmirani et al., 2003). Im aktiven Randbereich zeigt sich ein leicht livides Erythem (= perifollikuläres Entzündungsinfiltrat), während im zentralen postinflammatorischen Areal die Follikelöffnungen fehlen, was der vernarbenden Alopezie entspricht (Dawn et al., 2003; Tandon et al., 2008; Kang et al., 2008). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Stockmeier et al., 2002; Cevasco et al., 2007).

Bei 28–50 % der Patienten mit Lichen planus follicularis finden sich auch Manifestationen an anderen Körperstellen (Lehman et al., 2009). Eine Sonderform des Lichen planus follicularis ist das Graham-Little-Piccardi-Lasseur-Syndrom, der Lichen planus der Kopfhaut mit vernarbender Alopezie, auch in Kombination mit Nageldystrophie und Mitbefall von Axillar- und Genitalregion (Bianchi et al., 2001; Cevasco et al., 2007).

Bei Frauen sind gelegentlich nur der frontale Haaransatz und die Augenbrauen von dem vernarbenden Lichen planus follicularis betroffen, was zu einer charakteristischen hohen Stirn führt (Kossard et al., 1997; Wagner et al., 2013). Dieses Krankheitsbild bezeichnet man auch nach dem Erstbeschreiber als postmenopausale frontal fibrosierende Alopezie Kossard (Kossard et al., 1997; Wagner et al., 2013). Die frontale fibrosierende Alopezie tritt überwiegend erst nach der Menopause auf (Kossard et al., 1997; Moreno-Ramírez und Camacho Martínez, 2005). Es sind jedoch auch

prämenopausale Fälle beschrieben sowie einige wenige männliche Patienten (Stockmeier et al., 2002; Faulkner et al., 2002).

1.4.4 Lichen planus exanthematicus (Synonym: Lichen planus generalisatus)

Der Lichen planus exanthematicus ist eine akut verlaufende, exanthematische Form des Lichen planus (Braun-Falco, Springer Verlag, 2005). Er beginnt mit einem schütterten Exanthem an den Prädilektionsstellen, das meist symmetrisch ausgebildet ist (Wolf et al., 2010). Eine Beteiligung der Schleimhäute ist ebenfalls möglich (Raab, 2009; Wolf et al., 2010).

Der Lichen planus exanthematicus ist relativ häufig medikamenteninduziert (Ellgehausen et al., 1998). Dabei können z.B. Goldsalze, Antimalariamittel oder Arsenverbindungen eine Rolle spielen (Ellgehausen et al., 1998). Durch irritierende Substanzen oder Eruptionsdruck kann es zur schubartigen Verdichtung mit Ausprägung von lichenoiden Papeln und häufig starkem Juckreiz auch am gesamten Integument kommen (Wolf et al., 2010). Ebenfalls kann in schweren Fällen der generalisierte Lichen planus in eine sekundäre Erythrodermie übergehen (Raab, 2009). Prognostisch neigt aber gerade der exanthematische Lichen planus zu Spontanremissionen (Scully und El-Kom, 1985; Marshman, 1998; Lehman et al., 2009).

1.4.5 Lichen planus erosivus perianalis

Der Lichen planus erosivus perianalis führt oft zu einem unbeherrschbaren Juckreiz (Payne et al., 1997), kann aber auch weitgehend symptomarm verlaufen und ist durch weißliche Streifen im Analtrichter charakterisiert, wie sie auch an der Mundschleimhaut vorkommen (Weyandt et al., 2007). Erosive Formen des Lichen planus betreffen am häufigsten die Schleimhäute und sind aufgrund von Erosionen und Ulzeration besonders schmerzhaft und auffallend narbig (Moyal-Barracco und Edwards, 2004). Als ursächlich werden ein isomorpher Reizeffekt wie Schweißmazeration oder mechanischer Druck angenommen (Henderson et al., 2004).

1.4.6 Lichen planus pemphigoides

Der Lichen planus pemphigoides ist durch prall gespannte Blasen auf lichenoiden Papeln und auf unveränderter Haut oder Mundschleimhaut gekennzeichnet und zeigt eine positive direkte Immunfluoreszenz durch lineare IgG- und C3-Ablagerung an der dermoepidermalen Junktionszone sowie eine positive indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus oder NaCl-separierter humaner Spalthaut durch die lineare Bindung der zirkulierenden IgG-Autoantikörper an der dermoepidermalen Junktionszone (Bouloc et al., 1998; Kolb-Mäurer et al., 2003). Im Immunoblot reagieren die IgG-Antikörper mit dem NC16A-Epitop des bullösen 180-kDa-Pemphigoid-Antigens (BP180) (Zillikens et al., 1999; Wagner et al., 2013).

1.5 Prognose

Die Prognose ist grundsätzlich günstig, wobei die Lebensqualität der Patienten durch den ausgeprägten Juckreiz massiv beeinträchtigt ist (Scully und El-Kom, 1985; Marshman, 1998; Lehman et al., 2009; Staubach P., 2009). Der exanthematische Lichen planus bildet sich unter Therapie meist zurück (Scully und El-Kom, 1985; Marshman, 1998; Lehman et al., 2009; Staubach P., 2009). Die Rezidivneigung ist mit 20 % gering (Scully und El-Kom, 1985; Marshman, 1998; Lehman et al., 2009; Staubach P., 2009). Die lokalisierten Formen dagegen bestehen oft sehr lange, z.B. der orale Lichen planus (siehe oben) (Scully und El-Kom, 1985; Marshman, 1998; Lehman et al., 2009; Staubach P., 2009). Grundsätzlich geht man, was die Dauer der Erkrankung betrifft, von folgender Regel aus: generalisiert < kutan < mucokutan < mukös < hypertroph < Lichen follicularis (Scully und El-Kom, 1985; Marshman, 1998; Lehman et al., 2009; Staubach P., 2009).

1.6 Ätiopathogenese

Die höchstwahrscheinlich immunologische Pathogenese des Lichen planus ist noch nicht vollständig klar. Diskutiert werden hierbei Korrelationen mit viralen und bakteriellen Infekten (Wolf et al., 2010), Autoimmunerkrankungen (Scully und El-Kom, 1985), Medikamenten (Ellgehausen et al., 1998), mechanischen Triggerfaktoren (Kratzen, Reiben etc.) (Boyd und Neldner, 1991; Wolf et al., 2010) oder Auftreten von Lichen-planus-Läsionen bei chronischer Graft-versus-Host-Disease nach allogener Stammzelltransplantation (Nicolatou-Galitis et al., 2001). Als mögliche pathophysiologische Erklärung werden autoimmunologische Prozesse gegen Bestandteile von basalen Keratinozyten angenommen (Regezi und Sciubba, 1993; Katta, 2000; Thornhill 2001; Carrozzo et al., 2004; Kurzen 2005; Wagner et al., 2013). Die Folge ist eine verstärkte Keratinozyten-Lymphozyten-Interaktion mit apoptotischer Zerstörung der basalen Keratinozyten (Simark-Mattsson et al., 1998; Sugerma et al., 2002; Wagner et al., 2013).

Zu den Triggerfaktoren zählen bestimmte virale (z.B. HBV, HCV, HPV HSV, HIV) und bakterielle Infektionen (z.B. *Helicobacter pylori*, Spirochäten), wobei ihre pathogenetische Bedeutung noch unklar ist (Wolf et al., 2010). Aufgrund des symmetrischen Auftretens wurde vermehrt an eine virale Genese gedacht, was durch das gemeinsame Auftreten des Lichen planus mit der chronischen Hepatitis verstärkt wird (Del Olmo et al., 2000; Gimenez-García et al., 2003; Lodi et al., 2004). Diesbezüglich wurde die Assoziation des Lichen planus mit der Hepatitis-C-Infektion immer wieder beschrieben (Krengel et al., 1999; Kurokawa et al., 2003; Podányi et al., 2006; Zignego et al., 2008; Lodi et al., 2010). Manche Arbeitsgruppen halten den Lichen planus sogar für eine extrahepatische Manifestation der chronischen Hepatitis C (Krengel et al., 1999; Kurokawa et al., 2003; Podányi et al., 2006; Zignego et al., 2008). Es wird angenommen, dass alterierte Hepatozyten antigene Epitope mit Homologien zu Keratinozytenantigenen exprimieren und auf diese Weise die autoreaktiven zytotoxischen T-Zellen aktivieren (Boyd und Neldner, 1991). Auch Rebora et al. berichteten über eine retrospektive Studie mit 44 Lichen-planus-Patienten, von denen 5 Patienten an einer chronisch aktiven Hepatitis litten (Rebora et al., 1984). Des Weiteren traten lichenoide Hautveränderungen 2 bis 3 Monate nach einer

Hepatitis-B-Erstimpfung auf (Schuh et al., 2002), worüber im Jahre 1990 erstmalig von Ciaccio und Rebora berichtet wurde.

Mehrmals beschrieben und diskutiert wurde auch das gemeinsame Auftreten des Lichen planus mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen. Darunter zählen z.B. der Morbus Crohn (Henschel et al., 2002; Serrão et al., 2008), die Colitis ulcerosa (Slebioda und Szponar, 2011), Alopecia areata (Scully und El-Kom, 1985), Vitiligo (Scully und El-Kom, 1985), Myasthenia gravis (Scully und El-Kom, 1985), das Sjögren-Syndrom (Tanei et al., 1997; Tsuboi und Katsuoka, 2007) oder Dermatitis herpetiformis Dühring (Moravedge und Salamat, 2002).

Ebenfalls können Medikamente wie NSAIDs, Antihypertonika (ACE-Hemmer, β -Blocker), Antiarthritika (Goldsalze, D-Penicillamin), Antibiotika (Dapson), orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoff), Antimalariamittel, Psychopharmaka u.a. zum Ausbruch bzw. zu einem Schub dieser Erkrankung führen (Halevy und Shai, 1993; Thompson und Skaehill, 1994; Ellgehausen et al., 1998; Nigen et al., 2003).

Auffallend häufig ist auch die Assoziation des Lichen planus mit Begleiterkrankungen wie Hypertonie oder Diabetes mellitus (Mahajan et al., 2003; Seyhan et al., 2007; Nagao et al., 2008).

Als Triggerfaktoren des Lichen planus werden ebenso psychosomatische Faktoren diskutiert, da beobachtet wurde, dass die Effloreszenzen oft nach massiven nervlichen Belastungen oder nach Stressituationen auftreten (Krasowska et al., 2008).

Ein Bericht aus dem Jahr 1998 beschrieb den seltenen Fall eines 13-jährigen Jungen, der einen durch Scabies getriggerten bullösen Lichen planus entwickelte (Schlotmann et al., 1998).

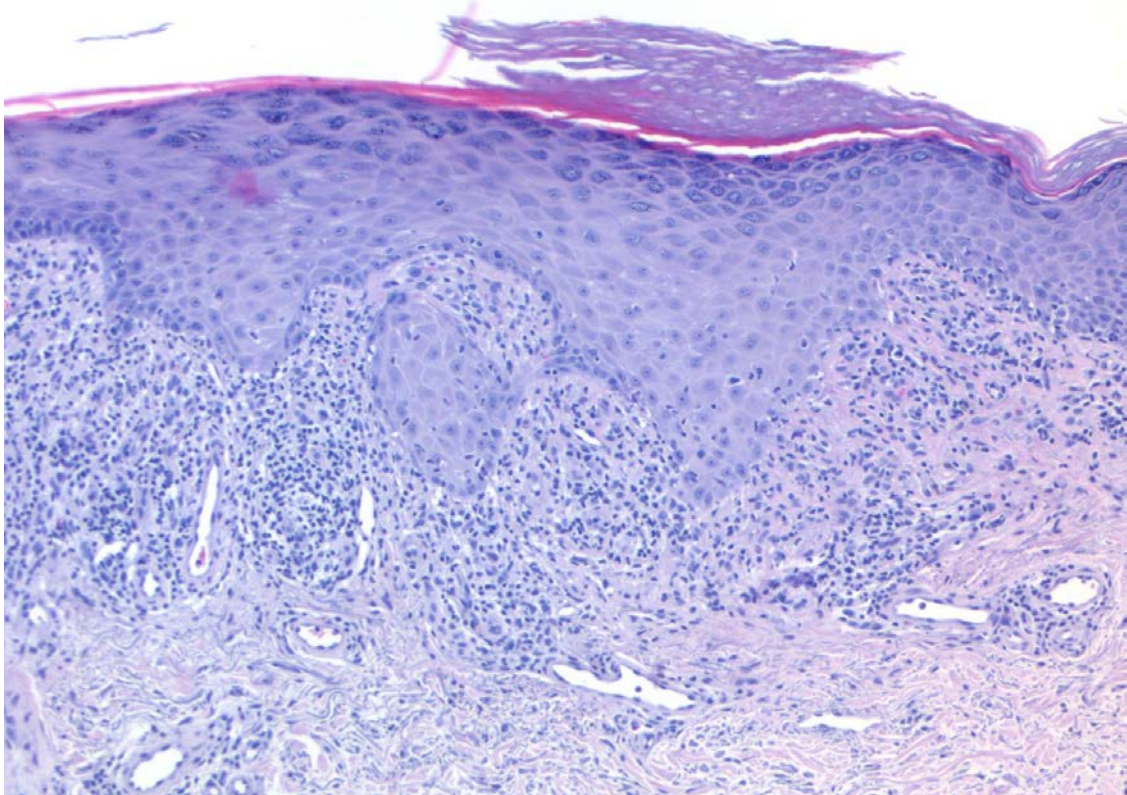
1.7 Histologie

Die beiden wichtigsten histopathologischen Merkmale des Lichen planus sind die Zerstörung der basalen Keratinozyten und die lichenoide Interface-Dermatitis (Wolf et al., 2010). Es besteht eine fokale Hypergranulose und orthologe Hyperkeratose, wobei die Epidermis akanthotisch verbreitert ist (siehe Abb. 3) (Scully und El-Kom, 1985; Boyd und Neldner, 1991). Subepidermal zeigt sich ein dichtes, bandförmiges, lymphozytäres Infiltrat, das die akanthotische Epidermis plateauartig nach oben drängt (Boyd und Neldner, 1991; Lehman et al., 2009). Durch die Interface-Dermatitis migrieren Lymphozyten in die obere Dermis und infiltrieren die basale Epidermis (Wolf et al., 2010). Möglicherweise destruieren sie (bisher nicht identifizierte) LSA-assoziierte Antigene (Wolf et al., 2010). Langfristig führt dies zur Hyalinisierung der oberen Dermis mit Verlust funktioneller Eigenschaften der Haut (Wolf et al., 2010). In der Basalzellschicht finden sich apoptotische Keratinozyten (= colloid bodies) (Scully und El-L-Kom, 1985). Durch das vakuolisierte, stellenweise fehlende Stratum basale sitzt das Stratum granulosum zum Teil direkt der Basalmembran auf oder ist von dieser in Form sägeblattähnlicher Spalten abgehoben (Krengel et al., 1999; Hall et al., 2008). Das durch sekundäre Melanozytenzerstörung freigewordene Melanin wird von den dermalen Melanophagen aufgenommen und als Hyperpigmentierung der betroffenen Lokalisation sichtbar (Boyd und Neldner, 1991; Wolf et al., 2010).

Die histologischen Veränderungen des Lichen planus an der Schleimhaut sind mit denen des Lichen planus an der Haut weitgehend identisch (Scully und El-Kom, 1985; Boyd und Neldner, 1991). Auch hier besteht die Ausprägung einer kompakten Orthohyperkeratose, fokal aber auch einer Orthoparahyperkeratose (Scully und El-Kom, 1985; Boyd und Neldner, 1991). Dem Entzündungsinfiltrat können „ortstypische“ Plasmazellen beigemischt sein (Scully und El-Kom, 1985; Boyd und Neldner, 1991).

Beim Lichen follicularis, der einen bleibenden narbigen Haarverlust verursacht, liegen vorwiegend perifollikuläre Infiltrate mit einer muzinösen Fibrose vor, Talgdrüsen und Musculi arectores pilorum fehlen (Tandon et al., 2008; Wagner et al., 2013).

Abb. 3: Histologischer Befund eines Lichen planus mit lymphozytärer, lichenoider Interface-Dermatitis, Akanthose und fokaler Hypergranulose



(Quelle: Universitäts-Hautklinik Würzburg)

1.8 Therapie

1.8.1 Glukokortikoide (Synonym: Kortikosteroide, Steroide)

Zur Standardtherapie des Lichen planus gehören sowohl topische als auch systemische Glukokortikoide (Boyd und Neldner, 1991; Lozada-Nur und Miranda, 1997; Cribier et al., 1998; Wolf et al., 2010; Manousaridis et al., 2013). Glukokortikoide wirken antiinflammatorisch, immunsuppressiv, antiproliferativ und vasokonstringierend (Reinhold und Buttgereit, 2000). Diese Wirkungen bilden auch die Grundlage für die therapeutische Anwendung bei entzündlichen Erkrankungen wie dem Lichen planus (Gutermuth et al., 2003).

1.8.2 Wirkmechanismus

Die Glukokortikoidwirkungen beruhen auf genomischen und nichtgenomischen Wirkungsmechanismen (Sinha und Bagga, 2008). Am besten untersucht sind derzeit die genomischen Wirkungen (Gutermuth et al., 2003).

Die Mehrzahl der genomischen Effekte natürlicher und synthetischer Glukokortikoide wird über die Bindung des Glukokortikoids an dessen spezifischen Glukokortikoid-Rezeptor vermittelt (Gutermuth et al., 2003). Der ubiquitär exprimierte Glukokortikoidrezeptor (GR) ist ein im Zytosol lokalisiertes Protein, das sich aufgrund der Bindung von Hitzeschockproteinen (HSP) noch in einem inaktiven Zustand befindet (Buttgereit et al., 2004). Das Glukokortikoid, das als lipophile Substanz die Zellmembran ungehindert passieren kann, gelangt in die Zelle und bindet an den Glukokortikoidrezeptor, so dass ein aktivierter Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex entsteht (Bartholome et al., 2004). Im Zellkern bindet dieser Komplex an spezifische Stellen der DNA, die sog. „glukokortikoid responsive elements“. Daraufhin kommt es zur Aktivierung der Gentranskription (Transaktivierung) mit nachfolgender Translation und folglich zur vermehrten Produktion von Zielproteinen, wie z.B. Eiweißen der Annexin-Familie (Lipocortin-1), welche für die antiinflammatorische Wirkung bedeutsam sind (Reinhold und Buttgereit, 2000). Neben dieser beschriebenen Steigerung kommt es durch die Glukokortikoide aber auch zur Hemmung der Gentranskription (Transrepression), wodurch verschiedene Entzündungsmediatoren (Zytokine), wie z.B. TNF- α , IL2 oder IL6, aber auch wichtige Adhäsionsmoleküle gehemmt werden, was eine tragende Rolle in der antiphlogistischen Wirkung der Steroide spielt (De Boscher et al., 2000).

Die genomischen Wirkungen der Glukokortikoide werden in allen therapeutischen Dosierungen, auch in sehr niedrigen Dosen (< 10 mg/d), ausgelöst und treten nach einer Latenzzeit von ca. 30 Minuten nach Applikation ein (Dziurla und Buttgereit, 2008). Das Wirkmaximum wird jedoch erst nach 6–8 Stunden erreicht (Gutermuth et al., 2003).

Neben den genomischen Wirkungen weisen die Glukokortikoide auch vom genomischen Rezeptor unabhängig ablaufende nichtgenomische Wirkungen auf, die

bereits nach Sekunden bis wenigen Minuten beobachtbar sind (Dziurla und Buttgerit, 2008; Sinha und Bagga, 2008).

Als Mechanismen werden hierbei die spezifische nichtgenomische Wirkung und die unspezifische nichtgenomische Wirkung differenziert (Gutermuth et al., 2003).

Die spezifische nichtgenomische Wirkung wird als eine Wirkung über membranständige schnell reagierende Glukokortikoid-Rezeptoren angesehen, die schon bei relativ niedrigen Dosierungen von maximal 1 mg/kg KG/d auftreten (Buttgerit et al., 1998). Der rasche Wirkeintritt innerhalb von 1–2 Minuten ist am ehesten durch die Wirkung auf Second-Messenger-Systeme in Lymphozyten und glatten Muskelzellen zu erklären, wobei für diese Hypothese noch keine gesicherten Daten vorliegen (Gutermuth et al., 2003).

Bei der unspezifischen nichtgenomischen Wirkung handelt es sich um physikochemische Wechselwirkungen mit der biologischen Zellmembran (Reinhold und Buttgerit, 2000). Diese trifft nur für sehr hohe Dosierungen (> 1 mg/kg KG/d) zu, weshalb man sich die Pulstherapie zu Nutze macht (Buttgerit et al., 1998). Es wird angenommen, dass das Kortikoid durch Einlagerung in die biologischen Membranen deren physikochemische Eigenschaften verändert (Buttgerit et al., 1998). Hierbei wird die Membranfluidität und der Ionenfluss entlang der Membranen vermindert sowie der Phospholipidstoffwechsel beeinflusst (Lipworth, 2000; Falkenstein, 2000). Daraufhin kommt es zu einer Hemmung des Kationentransportes über die Plasmamembran und einem darauffolgenden Abfall der intrazellulären Kalziumkonzentration (Lipworth, 2000; Falkenstein, 2000).

Weiterhin werden die Protonenleaks an der mitochondrialen Membran gesteigert, die Zellatmung gehemmt und daraufhin die ATP-Bildung reduziert, wohingegen an den Membranen der Mitochondrien die Protonenpermeabilität zunimmt (Buttgerit et al., 1998). Die Folge ist eine sofortige und anhaltende Aktivierung und Aufrechterhaltung von immunkompetenten Zellen (Lymphozyten), die durch später einsetzende genomische Effekte unterstützt werden (Buttgerit et al., 1998; Reinhold und Buttgerit, 2000; Lipworth, 2000). Das heißt, dass man bei der Anwendung von hohen Steroiddosen das volle Spektrum der sehr wirkungsstarken genomischen Wirkungen für die antientzündliche und immunmodulatorische Wirkung nutzt, zusätzlich aber auch die nichtgenomischen Effekte, die den Therapieerfolg noch vergrößern (Buttgerit et al.,

2004).

1.8.3 Topische Glukokortikoidtherapie

Topische Glukokortikoide stellen eine der wichtigsten Substanzgruppen zur Therapie von Haut- und Schleimhauterkrankungen dar (Reinhold und Buttgerit, 2000). Bei Patienten mit geringgradigem symptomatischen Lichen planus sollte eine lokale oberflächliche Applikation als Therapieansatz der ersten Wahl erfolgen (Gutermuth et al., 2003). Nach ihrer Wirkstärke werden topische Glukokortikoide in verschiedene Klassen (Klasse I–IV) eingeteilt (Gutermuth et al., 2003). Die gebrauchstüblichen Steroide der Klassen I–IV, welche als Salbe oder Creme lokal angewendet werden, sind z.B. Hydrocortison, Beclometason, Betamethasonpropionat, Betamethasonvalerat, Triamcinolonazetonid, Dexamethason, Fluticasonpropionat, Fluocinolonacetonid oder Clobetasolpropionat (Gutermuth et al., 2003). Als Applikationsformen für die intraorale Therapie beim oralen Lichen planus kommen Haftsalben, Salben, Adhäsivpaste, Gel, Pellets, Mundspülung, Spray, Kaudragées oder Lutschpastillen in Betracht (Boyd und Neldner, 1991; Cribier et al., 1998). Dabei stellen verschiedene Autoren topische Kortikosteroide allen anderen Alternativen voran (Boyd und Neldner, 1991; Cribier et al., 1998). Um Rebound-Phänomene zu verhindern, sollte die topische Therapie ausschleichend beendet werden (Du Vivier et al., 1982; Pflugshaupt, 1983). Dies kann durch Reduktion der Wirkstärke und Verringerung der täglichen Applikationshäufigkeit bzw. glukokortikoidfreier Intervalle geschehen (Du Vivier et al., 1982; Pflugshaupt, 1983). Die Patienten müssen hinsichtlich eventuell einsetzender Nebenwirkungen oder systemischer Absorption der Therapeutika regelmäßig untersucht werden (Schöfl und von zur Mühlen, 1997).

1.8.4 Systemische Glukokortikoidtherapie

Als Therapie der zweiten Wahl steht die systemische Glukokortikoidtherapie bei ausgedehnten, therapieresistenten und schweren Fällen des Lichen planus zur Verfügung (Lehman et al., 1997; Carbone et al., 2003).

Al Hashimi et al. 2007 empfehlen, die Indikation einer systemischen Therapie z.B. beim Lichen planus auf drei Kriterien zu begrenzen.

Die systemische Glukokortikoidtherapie soll indiziert sein bei

- (1) Lichen planus der Mundschleimhaut mit initial sehr starker und/oder ausgedehnter Ulzeration und Erythem,
- (2) Behandlung von therapierefraktärem, hartnäckigem Lichen planus der Mundschleimhaut und
- (3) Behandlung von therapierefraktärem, hartnäckigem Lichen planus in multiplen Regionen (Al-Hashimi et al., 2007).

Klinisch erwünschte Wirkungen der systemischen Glukokortikoidtherapie sind die antiinflammatorischen, immunsuppressiven und vasokonstriktorischen Effekte (Dziurla und Buttgerit, 2008).

Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Exazerbation bestehender Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus (Manifestation eines latenten Diabetes oder Verschlechterung eines manifesten Diabetes), gastroduodenale Ulzera, Cushing-Syndrom, Osteoporose, Osteonekrose, Glaukom, Katarakt, psychische Wirkungen oder Infektanfälligkeit bzw. Exazerbation von Infekten (viral, bakteriell, mykotisch) (Reinhold und Buttgerit, 2000). Sehr seltene Nebenwirkungen waren aseptische Hüftkopfnekrosen oder anaphylaktische Reaktionen, in Einzelfällen wurden bei niereninsuffizienten Patienten bedrohliche Herzrhythmusstörungen beschrieben (Reinhold und Buttgerit, 2000). Letztere sind von verschiedenen Faktoren wie Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen, Grunderkrankungen, genetischer Prädisposition und der individuellen Toleranz abhängig (Schöfl und von zur Mühlen, 1997).

1.8.4.1 Systemische Glukokortikoidpulstherapie

Als Pulstherapie bezeichnet man eine orale Steroideinnahme oder intravenöse Gabe über wenige Tage hintereinander in einem bestimmten Intervall (Reinhold und Buttgereit, 2000).

Dabei lassen sich die niedrig dosierte Glukokortikoid-Mini-Pulstherapie und die intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie unterscheiden (Reinhold und Buttgereit, 2000).

1.8.4.2 Orale Glukokortikoid-Mini-Pulstherapie

Bei der oralen Glukokortikoid-Mini-Pulstherapie werden in der Regel 5 mg eines Steroids (laut aktueller Literatur meistens Betamethason) über mehrere Tage (1–2 d) hintereinander in einem Intervall von einer Woche über einen bestimmten Zeitraum verabreicht (Joshi et al., 1999; Verma et al., 2000; Al-Mutairi et al., 2005). Diese Therapie findet Anwendung, um eine tägliche Steroideinnahme und daraus folgende Nebenwirkungen zu vermeiden (Ramesh et al., 2006).

1.8.4.3 Intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie

Die intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie wurde vor mehr als 20 Jahren eingeführt, um Autoimmunerkrankungen zu behandeln (Pasricha und Das, 1992; Appelhans et al., 1993) oder Abstoßungsreaktionen von Organtransplantaten entgegenzuwirken (Tóth et al., 2002). Anschließend therapierte man damit erfolgreich auch das Nephrotische Syndrom, Glomerulonephritis, Lupusnephritis, Rheumatoide Arthritis, Optikusneuritis oder auch Multiple Sklerose (Sinha und Bagga, 2008). Auch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa wurden erfolgreich mit der intravenösen Hochdosis-Glukokortikoidtherapie behandelt (Sood et al., 2002). Zum Beispiel erhielten in einer Studie 14 Patienten mit schwerem Colitis-Schub einen Zyklus mit 100 mg Dexamethason an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Bereits 15 Tage nach Gabe des Zyklus stellte sich bei 93 %, also bei 13 von 14 Patienten, eine Remission der Hautveränderungen ein. In einem Beobachtungszeitraum von insgesamt

2 Monaten konnte die Remission ohne die Zugabe von weiteren Medikamenten bei insgesamt 11 (79 %) von 14 Patienten aufrechterhalten werden (Sood et al., 2002).

Das am häufigsten weltweit verwendete Medikament zur intravenösen Hochdosis-Glukokortikoidtherapie ist Methylprednisolon (Hari und Srivastava, 1998). Allerdings wird aufgrund seiner besseren Verfügbarkeit und geringeren Kosten zunehmend Dexamethason eingesetzt (Hari und Srivastava, 1998). Dexamethason besitzt eine höhere glukokortikoide Aktivität und eine deutlich längere biologische HWZ (24–72 h) im Vergleich zu Methylprednisolon (12–36 h), weshalb es insgesamt stärker entzündungshemmend und immunsuppressiv wirkt (Hari und Srivastava, 1998). Einige Studien haben beide Steroide miteinander verglichen mit dem Resultat, dass beide Medikamente gleichermaßen wirksam sind und Dexamethason eine effektive Alternative zu Methylprednisolon darstellt (La Mantia et al., 1994; Menon et al., 2007). In einer vergleichenden Studie bei 21 Patienten mit Optikusneuritis zeigten Menon et al., dass eine intravenöse Pulstherapie sowohl mit Dexamethason als auch mit Methylprednisolon zu einer deutlichen Verbesserung der visuellen Parameter führte. Die Gruppe I (n = 11) erhielt 200 mg Dexamethason i.v. täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Gruppe II (n = 10) erhielt 250 mg Methylprednisolon i.v. täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gefolgt von oralem Prednisolon für 11 Tage. Am dritten Tag der Steroidpulstherapie wurde eine Verbesserung der Sehschärfe anhand des mittleren LOGMAR-Wertes von $0,68 \pm 0,54$ in Gruppe I und $1,10 \pm 0,55$ in Gruppe II berechnet. Nach 3 Monaten war die Sehschärfe in Gruppe I auf $0,28 \pm 0,33$ und in der Gruppe II auf $0,36 \pm 0,41$ ($P = 0,59$) verbessert. Es wurde kein signifikanter Unterschied der visuellen Parameter Sehschärfe, Kontrastempfindlichkeit oder Farbwahrnehmung im Follow-up nach einer Woche, nach einem Monat und nach 3 Monaten zwischen beiden Gruppen gefunden (Menon et al., 2007).

In einer Doppelblindstudie mit 31 an Multipler Sklerose erkrankten Patienten wurde die intravenöse Gabe von Dexamethason mit High- und Low-Dose-Methylprednisolon im akuten Schub verglichen. Eine Ansprechrate von 91 % (10/11 Pat.) fand sich bei Dexamethason (8 mg/d i.v. für 7 Tage, 4 mg/d i.v. für 4 Tage, dann 2 mg/d i.v. für 3 Tage). Das hochdosierte Methylprednisolon (1 g/d i.v. für 3 Tage, 500 mg/d i.v. für 3 Tage, 250 mg/d i.v. für 3 Tage, 125 mg/d i.v. für 3 Tage, dann 62,5 mg/d i.v. für 2

Tage) zeigte eine Ansprechrate von 80 % (8/10 Pat.) und niedrigdosiertes Methylprednisolon (40 mg/d i.v. für 7 Tage, 20 mg/d i.v. für 4 Tage, 10 mg/d i.v. für 3 Tage) eine Ansprechrate von 60 % (6/10 Pat.). Einen Monat nach der Behandlung befanden sich 91 % (10/11 Pat.) der Patienten mit Dexamethason und 90 % (9/10 Pat.) der Patienten mit hochdosiertem Methylprednisolon in Remission, ebenso 40 % (4/10 Pat.) der Patienten mit niedrigdosiertem Methylprednisolon. Die gemessene mittlere Veränderung des EDSS-Score (Expanded Disability Status Scale) war für die Patienten mit intravenösem Dexamethason und die Patienten mit hochdosiertem Methylprednisolon statistisch nicht signifikant. Somit fand man eine gleich gute Wirksamkeit für intravenös verabreichtes Dexamethason und hochdosiertes Methylprednisolon im akuten Schub der Erkrankung und in einem Nachbeobachtungszeitraum von 4 Wochen (La Mantia et al., 1994).

Eine Vielzahl dermatologischer Erkrankungen profitieren ebenfalls von einer systemischen Kortikosteroidtherapie (Reinhold und Buttgereit, 2000). Bei der Anwendung von hohen Dosen nutzt man das volle Spektrum der antientzündlichen und immunmodulatorischen genomischen Wirkung zusammen mit den nichtgenomischen Effekten, die den Therapieerfolg noch vergrößern (Reinhold und Buttgereit, 2000; Gutermuth et al., 2003). Besonders bei therapieresistenten Verläufen von Kollagenosen, Vaskulitiden, Pemphigus vulgaris, entzündlichen Dermatosen, schweren Ekzemformen mit mehr als 30 % Integumentbefall, exanthematischem Lichen planus, Erythrodermien und granulomatösen Erkrankungen kann die intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie zu einer dauerhaften Remission führen (Reinhold und Buttgereit, 2000).

So wird z.B. die intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie mit Dexamethason, die sich besonders beim oralen, erosiven und exanthematischen Lichen planus bewährt hat, immer häufiger als Therapieform eingesetzt, wenn eine vorherige topische Behandlung erfolglos geblieben ist (Reinhold und Buttgereit, 2000; Weyandt et al., 2007).

Die Patientengruppe unserer Studie mit ausgeprägten und therapierefraktären Lichen planus-Formen wurde ebenfalls mit einer intravenösen Dexamethason-Pulstherapie unter stationären Bedingungen behandelt.

1.8.4.4 Fakten zu Dexamethason

Die intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie unserer retrospektiven Untersuchung wurde mit 100 mg des Glukokortikoids Dexamethason durchgeführt. Dieses gehört zu den langwirkenden Glukokortikoiden, welche besonders antiallergisch, antiinflammatorisch und immunsuppressiv wirken (Gutermuth, 2003). Dabei besitzt das Dexamethason eine 30-fach stärkere Wirkung als Cortisol, aber keine relevante mineralkortikoide Wirkung (Reul et al., 2000). Mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 300 Minuten und einer biologischen Halbwertszeit von 36–54 Stunden gehört Dexamethason in die Kategorie der langwirksamen Kortikoide (Melby et al., 1961).

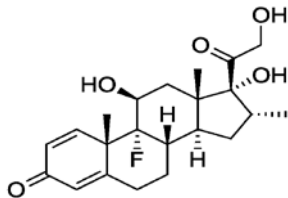


Abb. 4: Strukturformel Dexamethason

Dexamethason (siehe Abb. 4) zählt zur Gruppe der synthetischen Glukokortikoide (9a-Fluoro-16a-methylprednisolon). Die dazugehörige Summenformel lautet $C_{22}H_{29}FO_5$, die Molekularmasse liegt bei 392,45 g/mol und der Schmelzpunkt ist mit 262–264°C angegeben. Der freie Wirkstoff ist in Wasser bei 25 °C leicht löslich, jedoch schwer löslich in Ethanol (MERCK-Index, 2001).

Aufgrund seiner hohen genomischen und nichtgenomischen Effekte (Buttgereit et al., 1999; Gutermuth, 2003; Möhnle et al., 2008) ist intravenös verabreichtes Dexamethason ein in der Humanmedizin erfolgreich eingesetzter Wirkstoff, z.B. in der Therapie des zerebralen Infarktes (Limbourg et al., 2002) oder bei der bakteriellen Meningitis (Odio et al., 1991; Van de Beek et al., 2004; Tolaj et al., 2010). Auch das bei Hirntumor (Sinha et al., 2004; Wilkinson et al., 2006) oder Hirnabszess (Kunze, 1981; Lu et al., 2006) mögliche perifokale Ödem kann unter antibiotischer Abschirmung mit Dexamethason verkleinert werden.

Weiterhin findet Dexamethason auch Anwendung beim anaphylaktischen Schock (Kilian, 1977) und im Status asthmaticus (Kravitz et al., 2011). In der Dermatologie verwendet man Dexamethason intravenös therapeutisch z.B. bei schweren blasenbildenden Autoimmundermatosen (Tóth et al., 2002), hier auch häufig in Kombination mit Cyclophosphamid (Pasricha und Das, 1992; Appelhans et al., 1993; Pasricha et al., 1995; Gupta R. und Gupta S., 2007; Kandan und Tappa, 2009; Zivanovic et al., 2010), oder wie in unserer retrospektiven Erhebung zur Therapie einer schweren Lichen-planus-Erkrankung und einer möglichen sekundären Erythrodermie (Pasricha, 2000; Kolb-Mäurer et al., 2003; Weyandt et al., 2007). Auch die erfolgreiche intraläsionale Applikation von Dexamethason bei einem Patienten mit oralem Lichen planus wurde 1974 von zwei Autoren publiziert (Randell und Cohen, 1974). Manche Arbeitsgruppen berichteten auch über die erfolgreiche Therapie des oralen Lichen planus mit der Dexamethason-Mundspülung (Lozada-Nur und Miranda, 1997; Huber, 2004; Rhodus et al., 2006) oder der Dexamethason-Haftpaste (Wu et al., 2010).

1.8.5 Weitere Therapiemöglichkeiten

In der Lichen-planus-Therapie weiterhin erfolgreich eingesetzte Präparate sind z.B. topische Calcineurininhibitoren (Eisman und Orteu, 2004; Al-Khenaizan und Al Mubarak, 2008), auch in Verbindung mit oder ergänzend zu lokalen oder systemischen Kortikosteroiden oder zur PUVA-Therapie (Wackernagel et al., 2007; Manousaridis et al., 2013; Wagner et al., 2013).

Systemisch eingesetzt werden auch Azathioprin (Klein und Callen, 1992; Lear und English, 1996; Verma et al., 2001), Acitretin (Cribier et al., 1998; Manousaridis et al., 2013) oder Thalidomid (Dereure et al., 1996). Einzelne Berichte gibt es auch über Griseofulvin (Matthews und Scully, 1992), Interferon-alpha (Hildebrand et al., 1995), Hydroxychloroquin (Chiang et al., 2010) oder Dapson (Kumar et al., 1994).

1.8.6 Psychotherapeutischer Ansatz

Psychotherapeutische Empfehlungen bezüglich der Therapie des Lichen planus gibt es nur wenige. Bei einem Großteil der Patienten kann der Lichen planus mit besonders

stressigen Phasen des Lebens in Zusammenhang gebracht werden (Altman und Perry, 1961; Scully und El-Kom, 1985). Insbesondere sollen dabei nervöse und hektische sowie depressive und ängstliche Menschen betroffen sein (Altman und Perry, 1961; Scully und El-Kom, 1985; Krause und Remmerbach, 2010). Psychologische Analysen von Patienten mit oralem Lichen planus ergaben tendenziell eine erhöhte Neigung zu Depressionen und übermäßigem Angstgefühl (Krause und Remmerbach, 2010). Neben der dermatologischen Therapie sollten daher die Lebensqualität und die psychische Verfassung des Patienten mit einbezogen werden (Kurzen, 2005). Eine begleitende psychotherapeutische Behandlung ist deshalb ratsam (Krause und Remmerbach, 2010).

2. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Patienten mit einer schweren Lichen-planus-Form, die an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg zwischen Januar 1997 und Januar 2009 mit einer intravenösen Dexamethason-Pulstherapie behandelt wurden, retrospektiv zu erfassen und die Behandlungsergebnisse darzustellen. Dabei soll der Hautbefund 1.) nach Durchführung der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie, 2.) im Follow-up und 3.) aktuell durch telefonische Rücksprache mit dem Patienten dokumentiert werden. Dies soll durch die Einteilung in Abheilung, deutliche und leichte Verbesserung, Stillstand, keine Reaktion, deutliche und leichte Verschlechterung und Rezidiv veranschaulicht werden.

Unter Ansprechen wurde Abheilung, deutliche und leichte Verbesserung zusammengefasst. Basierend auf dieser Datenerhebung soll die Wertigkeit der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie in Bezug auf den Hautzustand aufgezeigt werden. Weiterhin sollen die erfassten Parameter wie Alter, Geschlecht, Beschwerdesymptomatik, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen, assoziierte Erkrankungen, Malignome und Nebenwirkungen analysiert und mit den in der Literatur dokumentierten verglichen werden, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede herauszuarbeiten. Dabei soll besonderes Augenmerk auf die Therapie des Lichen planus gelegt werden, insbesondere auf die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie, aber auch andere medikamentöse Möglichkeiten, wie z.B. Calcineurininhibitoren oder Biologics, sollen anhand aktueller Literatur kritisch beleuchtet werden.

Insbesondere soll auf folgende Fragen eingegangen werden:

Hauptfragestellung:

1. Wie oft wirkt die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie bei schwerem Lichen planus?
2. Wie lange hält die Wirkung an?

Nebenfragestellung:

3. Bei welcher Art von Lichen planus wirkt die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie?
4. Gibt es eine bestimmte schwere Lichen-planus-Form, bei der häufiger Rezidive vorkommen?
5. Nach welchem Behandlungszeitraum treten diese auf?
6. Liegen Assoziationen des Lichen planus mit Begleiterkrankungen vor; liegen assoziierte Erkrankungen vor?
7. Inwieweit stimmen die Ergebnisse unserer retrospektiven Erhebung mit den Angaben in der Literatur überein?

3. Material und Methoden

3.1 Patientengut

Die Grundlage für die vorliegende Arbeit bilden die Daten von 64 Patienten (48 Frauen, 16 Männer), die aufgrund einer besonders schweren und therapieresistenten Lichen-planus-Form mit einer intravenösen Dexamethason-Pulstherapie im Zeitraum vom 01.01.1997 bis zum 31.01.2009 stationär behandelt wurden. In diesem Zeitraum erfolgte sowohl die Durchführung der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie als auch die Nachbeobachtungzeit.

Differenziert nach der führenden Manifestation des Lichen planus setzte sich das Patientenkollektiv folgendermaßen zusammen:

28 Patienten mit oralem Lichen planus (Lichen planus mucosae der Mundschleimhaut),
17 Patienten mit Lichen planus follicularis (planopilaris),
12 Patienten mit Lichen planus exanthematicus (generalisatus),
4 Patienten mit Lichen planus mit lokalisiertem Hautbefall als führendes Symptom,
2 Patienten mit Lichen planus erosivus perianalis und
1 Patient mit Lichen planus pemphigoides.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 52,3 Jahre. Der jüngste Patient war 20, der älteste Patient 83 Jahre alt. Frauen waren mit einem Altersdurchschnitt von 53,7 Jahren geringfügig älter als die Männer mit 47,9 Jahren. Bei allen Patienten dieser Studie wurde die Diagnose einer schweren Lichen-planus-Form sowohl durch das klinische Bild der Erkrankung als auch durch die Befunde von Histologie sowie direkter und indirekter Immunfluoreszenz (zum Ausschluss einer Autoimmunerkrankung) gesichert.

Die Indikation zur Durchführung einer intravenösen Dexamethason-Pulstherapie unter stationären Bedingungen wurde anhand folgender Kriterien gestellt:

1. ausgedehnter Haut- oder Schleimhautbefall mit Progredienz,

2. Nichtansprechen auf lokale und/oder systemische Vortherapie,
3. hoher Leidensdruck des Patienten durch subjektive Symptome wie Schmerzen, Brennen oder Juckreiz und eine daraus folgende massive Verminderung der Lebensqualität des Patienten.

Voraussetzung waren medizinisch unauffällige Parameter der Laboruntersuchungen (einschließlich Blutbild, Blutglucose, Leber- und Nierenwerte, Hepatitis-Serologie, Urinstatus und Stuhl auf Blut und Candida) sowie der Blutdruckmessung und des EKG. Zum Ausschluss florider Infektionskrankheiten (z.B. Tbc, HIV) wurden ein Tine-Test und eine Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme durchgeführt sowie konsiliarisch Augenerkrankungen ausgeschlossen.

3.2 Datenerfassung

Es wurden die Daten von 64 Patienten anhand der Stations- und Ambulanzakten sowie elektronisch gespeicherte Patientendaten mit Hilfe der SAP-Datenbank eingesehen und erfasst. Mittels einer mit dem Programm Microsoft® Excel 2003 angefertigten elektronischen Datenbank wurden detaillierte Informationen über die Patienten selbst und über die Form des Lichen planus, die Therapie und den Verlauf ihrer Erkrankung zusammengestellt. So wurden abgesehen vom Alter, vom Geschlecht und von der histologisch/immunhistologisch bestätigten Diagnose der 64 Patienten nicht nur die Beschwerdesymptomatik, die Lokalisation und die Vor- und Nachtherapie festgehalten, sondern auch Medikamentenanamnese, Begleiterkrankungen, assoziierte Erkrankungen sowie die Ergebnisse der durchgeführten Therapie und deren Nebenwirkungen nach Abschluss der Pulstherapie, sowohl im Follow-up als auch im aktuellen Status.

3.3 Statistik

Die zuvor mittels des Fragenkatalogs ermittelten Daten wurden computergestützt zuerst mit dem Programm „Microsoft Excel® 2003“ erfasst und danach mittels „SPSS

Statistics 17.0“ statistisch ausgewertet. Dabei wurden die Parameter deskriptiv analysiert. Die ermittelten Daten wurden wiederholt mit den Originaldaten verglichen und die Ergebnisse auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit hin überprüft.

3.4 Therapie

Nach ausführlicher Patientenaufklärung über Wirkung und Nebenwirkung wurde die Dexamethason-Pulstherapie bei allen Patienten mit täglich jeweils 100 mg Dexamethason i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen unter stationären Bedingungen durchgeführt.

Die Behandlung wurde unter engmaschiger Kontrolle von Blutdruck und Blutglucose, Ein- und Ausfuhrbilanzierung, Gabe von Magenschutz und Thromboseprophylaxe durchgeführt. Vor Beginn der Behandlung und vor jedem Zyklus wurden Routinelabor (einschließlich Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte, Serum-Eiweiß und Elektrolyte), Blutzucker-Tagesprofil, Urinstatus, orale Mykologie sowie Stuhl auf Blut und Candida untersucht. Ebenso wurden angesichts einer möglichen Augeninnendruckerrhöhung und daraus folgender Glaukom- und Katarakt-Gefahr regelmäßige augenärztliche Kontrollen vor Beginn der Behandlung und danach im Intervall durchgeführt.

Die Standardtherapie der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie umfasst 3 Zyklen, durchgeführt an 3 aufeinanderfolgenden Tagen im Abstand von 4 Wochen. Vor und nach jedem neuen Zyklus wurde der Ausprägungsgrad des Haut- bzw. Schleimhautbefalls nach dem letzten Puls beurteilt und die Indikation zur weiteren Therapie gestellt.

Bei nicht ausreichender Remission erfolgten weitere Zyklen i.v., bis eine zufriedenstellende Verbesserung eintrat. Weiterhin wurde auch im Nachbeobachtungszeitraum ausgehend von 3 Monaten nach dem letzten Zyklus der Haut- bzw. Schleimhautstatus beurteilt.

Im März 2009 wurde der aktuelle Status der Haut- bzw. Schleimhaut des Patienten im Rahmen einer Nachuntersuchung bzw. mittels telefonischer Rücksprache erhoben. Denjenigen Patienten, die telefonisch nicht erreicht werden konnten, wurde ein speziell

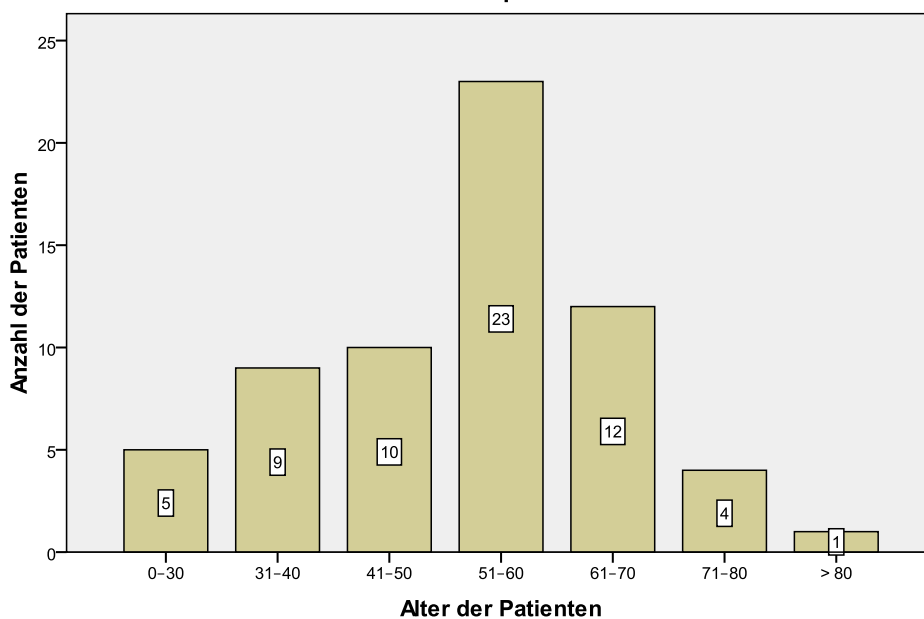
entworfener patientengerechter Fragebogen zugeschickt, der der Erfassung des aktuellen Hautbefundes diene.

4. Ergebnisse

4.1 Geschlecht und Alter der Patienten

In dem Beobachtungszeitraum vom 1. Januar 1997 bis 31. Januar 2009 wurden an der Universitäts-Hautklinik Würzburg 64 Patienten mit einer schweren Lichen-planus-Form stationär mit der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie behandelt. 75 % der behandelten Patienten waren Frauen (n = 48) und 25 % waren Männer (n = 16). Dies entspricht einem Verhältnis von w:m = 3:1. Die behandelten Patienten waren bei der ersten stationären Aufnahme im Durchschnitt 52,3 Jahre alt bei einer Standardabweichung von 13,8 Jahren und einem Median [25 %; 75 % Quartile] von 55 [42; 61] Jahren. Der jüngste behandelte Patient war 20 Jahre alt, der älteste Patient 83 Jahre. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 53,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,5 Jahren (Median 55,5 [45; 62,5] Jahre). Die jüngste Patientin war 20 Jahre, die älteste 83 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Männer betrug 47,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,2 Jahren (Median 50,5 [37,5; 59,5] Jahre). Der jüngste männliche Patient war 22 Jahre, der älteste 67 Jahre alt. Die Altersverteilung der untersuchten Patienten wird in Abb. 5 dargestellt.

Abb. 5: Altersverteilung der 64 Patienten, die aufgrund einer schweren Lichen-planus-Form zwischen 1997 und 2009 an der Universitäts-Hautklinik Würzburg mit einer intravenösen Dexamethason-Pulstherapie behandelt wurden

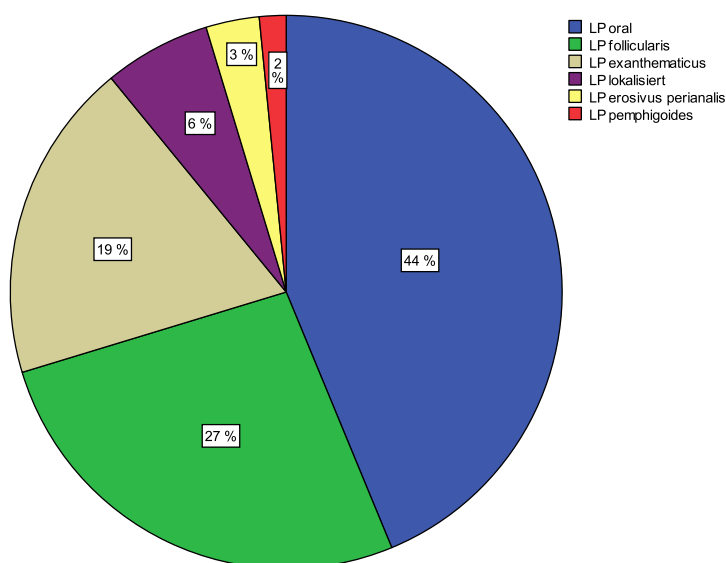


Insgesamt waren 5 Patienten unter 30 Jahre (8 %), 9 Patienten (14 %) zwischen 31 und 40 Jahre, 10 Patienten (16 %) zwischen 41 und 50 Jahre alt, 23 Patienten (36 %) im mittleren Lebensalter zwischen 51 und 60 Jahren, 12 Patienten (19 %) zwischen 61 und 70 Jahre, 4 Patienten (6 %) zwischen 71 und 80 Jahre und 1 Patient (1 %) über 80 Jahre alt. Hieraus ist ein eindeutiger Häufigkeitsgipfel im mittleren Lebensalter zwischen 51 und 60 Jahren mit 36 % der Patientengruppe erkennbar.

4.2 Verteilung der klinisch führenden Lichen-planus-Formen

Das Patientengut konnte nach führender Symptomatik in sechs unterschiedliche Formen des Lichen planus differenziert werden, wobei 28 Patienten (44 %) mit oralem Lichen planus die mit Abstand größte Gruppe bildeten. Bei 27 % (17 Pat.) war ein Lichen planus follicularis führend, bei 19 % (12 Pat.) ein Lichen planus exanthematicus. 4 Personen (6 %) der Patientengruppe hatten einen Lichen planus mit lokalisiertem Hautbefall als führendes Symptom. Bei 2 Patienten (3 %) handelte es sich um einen Lichen planus erosivus perianalis und bei einem Patienten (2 %) um einen Lichen planus pemphigoides.

Abb. 6: Verteilung der klinisch führenden Lichen-planus-Formen



4.3 Klinik

4.3.1 Symptome

Vor Einleitung der Dexamethason-Pulstherapie bei Aufnahme der Patienten beobachtete man die folgenden klinischen Symptome der einzelnen Lichen-planus-Formen (siehe Tabelle 1), wobei die Symptome Juckreiz und Schmerzen sich auf die unterschiedlichen Lichen-planus-Formen verteilten und das Symptom Brennen zu 100 % dem Lichen planus an der Schleimhaut zugeordnet werden konnte.

Tabelle 1: Klinische Symptome der Lichen-planus-Formen

Symptomatik	Zahl der betroffenen Patienten
Juckreiz	52 (81 %)
Schmerzen	31 (48 %)
Brennen	16 (25 %)

4.3.2 Oraler Lichen planus

28 der 64 Patienten litten an einem oralen Lichen planus (Lichen planus der Mundschleimhaut). Darunter befanden sich 21 Frauen (75 %) und 7 Männer (25 %). Das Durchschnittsalter der Patientengruppe mit oralem Lichen planus lag bei 53,1 Jahren bei einer Standardabweichung von 14,3 Jahren (Median 56 [54,5; 60] Jahre). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 57,0 Jahren, das der Männer bei 41,4 Jahren. Der jüngste Patient war 22, der älteste 83 Jahre alt. Am häufigsten trat der orale Lichen planus im Alter zwischen 51 und 60 Jahren (n = 13) auf.

Eine Beteiligung der Schleimhaut im Bereich des Pharynx lag klinisch bei keinem der 28 Patienten mit oralem Lichen planus vor. Unter diesen 28 Patienten mit Mundschleimhautbefall litten auch 15 Patienten (54 %) an einer zusätzlichen Genitalschleimhautbeteiligung, worunter sich 11 Frauen (73 %) und 4 Männer (27 %) befanden.

befanden. Ein alleiniger Befall der Genitalschleimhaut kam bei keinem Patienten vor. Eine Mitbeteiligung der äußeren Haut kam bei 16 (57 %) der 28 Patienten vor. Diese verteilten sich auf 11 Frauen (69 %) und 5 Männer (31 %). Ein alleiniger Befall der Mundschleimhaut, ohne Beteiligung von Genitalschleimhaut oder äußerer Haut, lag bei 6 Patienten (21 %) vor. Diese verteilten sich auf 5 Frauen (83 %) und auf einen Mann (17 %). Die Lokalisationen der befallenen (Schleim-)Hautareale der 28 Patienten mit oralem Lichen planus sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Lokalisationen der Patienten mit oralem Lichen planus

oraler LP	Zahl der betroffenen Patienten
1. Lokalisationen der Mundschleimhaut:	28 (100 %)
Wangeninnenseiten	27 (96 %)
Zunge	18 (64 %)
Lippen	11 (39 %)
Gaumen	7 (25 %)
2. Mitbeteiligung Genitalschleimhaut:	15 (54 %)
Vulva	11
Penis	4
3. Mitbeteiligung Integument:	16 (57 %)
Körperstamm + Extremitäten	9
nur Körperstamm	2
nur Extremitäten	5

Während der ersten Aufnahmeuntersuchung der Patienten im Rahmen des stationären Aufenthaltes zeigten sich für den Lichen planus typische klinische (Schleim-)Hautveränderungen. Bei 28 Patienten mit oralem Lichen planus fand sich das Wickham-Phänomen in Form von streifigen, netzförmig verzweigten weißlichen Zeichnungen vorwiegend an der Wangenschleimhaut (96 %) und Zunge (64 %). An der Genitalschleimhaut fand man die weißliche Streifung bei 11 Frauen im Bereich der Vulva und bei 4 Männern an der Glans penis. Insgesamt war bei 15 von 28 Patienten die Genitalschleimhaut mitbetroffen. Bei 20 Patienten (71 %) kam es im Bereich der

Veränderungen auch zu schmerzhaften Erosionen der Mundschleimhaut und bei 7 Patienten (25 %) an der Genitalschleimhaut. Hypertrophe Anteile kamen seltener vor und ließen sich bei 6 Patienten an der Mundschleimhaut, bei einem Patient an der Genitalschleimhaut und bei 2 Patienten am Integument finden. Des Weiteren zeigte die mitbeteiligte äußere Haut bei 16 Patienten typische polygonale Papeln und darunter bei 2 Patienten hypertrophe Anteile, die sich bei 9 Patienten an Körperstamm und Extremitäten, bei 2 Patienten nur am Körperstamm und bei 5 Patienten an den Extremitäten fanden. Die funktionelle Beeinträchtigung spielt beim Lichen planus der Schleimhaut eine wichtige Rolle. Entsprechend war die Lebensqualität der Patienten dadurch erheblich eingeschränkt. Schmerzhaft Erosionen an der Mundschleimhaut erschwerten die Nahrungsaufnahme und beeinflussten das Trinkverhalten, aber auch das Zähneputzen oder gar das Sprechen waren zu 93 % bei den Patienten mit oralem Lichen planus beeinträchtigt. 7 der 15 Patienten mit Beteiligung der Genitalschleimhaut klagten auch über Schmerzen beim Wasserlassen und beim Geschlechtsverkehr. Diese 7 Patienten waren Frauen, die alle schmerzhaft Erosionen an der Vulva aufwiesen. Eine Beteiligung der Nägel kam bei insgesamt 7 Patienten (25 %) mittels Längsrillung (n = 3) und Onychodystrophie (n = 4) vor. In Tabelle 3 (siehe Seite 35) sind die klinischen Befunde der 28 Patienten mit oralem Lichen planus dargestellt.

Tabelle 3: Klinische Befunde der Patienten mit oralem Lichen planus

oraler LP	Zahl der betroffenen Patienten
1. Mundschleimhautbefund	28 (100 %)
Wickham-Phänomen	28 (100 %)
Erosionen	20 (71 %)
hypertrophe Anteile	6 (21 %)
funktionelle Beeinträchtigung (Nahrungsaufnahme)	26 (93 %)
2. Mitbeteiligung der Genitalschleimhaut	15 (54 %)
Wickham-Phänomen	15
Erosionen	7
hypertrophe Anteile	1
funktionelle Beeinträchtigung (Geschlechtsverkehr)	7
3. Befund am Integument	16 (57 %)
polygonale Papeln	16
hypertrophe Anteile	2
4. Nagelbeteiligung	7 (25 %)
Längsrillung	3
Onychodystrophie	4

4.3.3 Lichen planus follicularis

17 (27 %) der 64 Patienten litten an einem Lichen planus follicularis. Diese 17 Patienten verteilten sich auf 14 Frauen (82 %) und 3 Männer (18 %). Das Durchschnittsalter der Patientengruppe mit folliculärem Lichen planus lag bei 51,7 Jahren bei einer Standardabweichung von 13,9 Jahren und einem Median von 55 [39,5; 64] Jahren. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 52,7 Jahren, das der Männer bei 47,0 Jahren. Der jüngste Patient war 29, der älteste 76 Jahre alt. Am häufigsten trat der folliculäre Lichen planus in einem Alter von 31–40 Jahren (n = 4) und 51–60 Jahren (n = 4) auf. Unter den Patienten zeigten 7 Patienten (41 %) eine symptomlose Mitbeteiligung der Mundschleimhaut in Form des Wickham-Phänomens an den Wangeninnenseiten. Eine Mitbeteiligung der übrigen Haut an den Extremitäten durch polygonale Papeln war bei 2 Patienten (12 %) zu beobachten. Ein Befall der

Genitalschleimhaut kam bei keinem Patienten vor. Ein alleiniger Befall der Kopfhaut zeigte sich bei 8 (47 %) von 17 Patienten mit Lichen planus follicularis, darunter 6 Frauen und 2 Männer. Eine Nagelbeteiligung kam bei insgesamt 3 Patienten (18 %) in Form von Längsrillung (n = 2) und Onychodystrophie (n = 1) vor. Der Kopfhautbefund mit Erythem, Papeln und vernarbender Alopezie sowie die Lokalisationen der befallenen Kopfhautareale sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Klinische Befunde der Patienten mit Lichen planus follicularis

LP follicularis	Zahl der betroffenen Patienten
1. Lokalisation an der Kopfhaut	17 (100 %)
Frontal	7 (41 %)
Parietal	10 (59 %)
Okzipital	9 (53 %)
Vertex	6 (35 %)
2. Kopfhautbefund	17 (100 %)
Erythem	17 (100 %)
perifollikuläre Papeln	13 (76 %)
vernarbende Alopezie	14 (82 %)
3. Mitbeteiligung der Mundschleimhaut	7 (41 %)
Wangeninnenseiten (Wickham-Phänomen)	7
4. Befund am Integument	2 (12 %)
polygonale Papeln an Extremitäten	2
4. Nagelbeteiligung	3 (18 %)
Längsrillung/-streifung	2
Onychodystrophie	1

4.3.4 Lichen planus exanthematicus

12 (19 %) der 64 Patienten litten an einem Lichen planus exanthematicus. Darunter befanden sich 11 Frauen (92 %) und ein Mann (8 %). Das Durchschnittsalter der Patientengruppe mit exanthematischem Lichen planus lag bei 48,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 15,2 Jahren (Median 53,5 [36; 61,5] Jahre). Das

Durchschnittsalter der Frauen lag bei 49,2 Jahren, der männliche Patient war 45 Jahre alt. Die jüngste Patientin war 20 Jahre, die älteste 68 Jahre alt. Am häufigsten trat der exanthematische Lichen planus in einem Alter zwischen 51 und 60 Jahren (n = 4) auf.

Drei dieser Patienten (25 %) zeigten eine symptomlose Beteiligung der Mundschleimhaut in Form des Wickham-Phänomens an den Wangeninnenseiten. Ein Befall der Genitalschleimhaut kam bei keinem Patienten vor. Ein alleiniger exanthematischer Befall ohne Beteiligung der Mundschleimhaut kam bei 10 Patienten (83 %) vor. Exanthematische Hautveränderungen in Form von polygonalen Papeln kamen bei allen 12 Patienten sowohl an Körperstamm als auch an den Extremitäten vor. Darunter waren auch 2 Patienten mit hypertrophen Anteilen. Eine Nagelbeteiligung in Form von Längsrillung zeigte ein Patient. Die Lokalisationen und Hautbefunde können Tabelle 5 entnommen werden. Da 2 Patienten die Dexamethason-Pulstherapie nach dem 1. Zyklus abbrachen, wurden nur insgesamt 10 Patienten mit Lichen planus exanthematicus in die Auswertung der Ergebnisse unter 4.7.3 einbezogen. Ein Patient mit Lichen planus exanthematicus, welcher nach 2 Zyklen abheilte, wurde in die Ergebnisse mit einbezogen.

Tabelle 5: Klinische Befunde der Patienten mit Lichen planus exanthematicus

LP exanthematicus	Zahl der betroffenen Patienten
1. Lokalisation am Integument	12 (100 %)
Körperstamm + Extremitäten	12 (100 %)
2. Befund am Integument	12 (100 %)
polygonale Papeln	12 (100 %)
hypertrophe Anteile	2 (17%)
3. Mitbeteiligung der Mundschleimhaut	3 (25 %)
Wangeninnenseiten (Wickham-Phänomen)	3
4. Nagelbeteiligung	1 (8 %)
Längsrillung	1

4.3.5 Lichen planus mit lokalisiertem Hautbefall als führendes Symptom

Vier Patienten (6%) unserer Auswertung litten an einem Lichen planus mit lokalisierter Hautbeteiligung. Darunter befanden sich 2 Frauen und 2 Männer. Das Durchschnittsalter der Patientengruppe mit Lichen planus lag bei 58 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,4 Jahren (Median 63,5 [44,25; 66,25] Jahre). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 51 Jahren, das der Männer bei 65 Jahren. Der jüngste Patient war 38 Jahre, der älteste 67 Jahre alt. Am häufigsten trat der lokalisierte Lichen planus in einem Alter zwischen 61 und 70 Jahren (n = 3) auf. Unter diesen 4 Patienten hatten 2 Patienten (50 %) eine symptomlose Mundschleimhautbeteiligung in Form des Wickham-Phänomens an den Wangeninnenseiten. Ein Befall der Genitalschleimhaut kam bei keinem Patienten vor. Ein alleiniger dermaler Befall lag bei 2 (50 %) der 4 Patienten vor. 2 Patienten (m + w) hatten einen ausgeprägten Befund an Körperstamm und den Extremitäten und weitere 2 Patienten (m + w) nur an den Extremitäten. Eine Nagelbeteiligung durch Längsrillung kam bei einem Patienten vor. Die Lokalisationen und Ausprägung der 4 Patienten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Klinische Befunde der Patienten mit lokalisiertem Hautbefall des Lichen planus

LP mit lokalisiertem Hautbefall	Zahl der betroffenen Patienten
1. Lokalisation	4 (100 %)
Körperstamm + Extremitäten	2 (50 %)
nur Extremitäten	2 (50 %)
2. Befund am Integument	4 (100 %)
polygonale Papeln	4
hypertrophe Anteile	1
3. Mitbeteiligung der Mundschleimhaut	2 (50 %)
Wangeninnenseiten (Wickham-Phänomen)	2
4. Nagelbeteiligung	1 (25 %)
Längsrillung	1

4.3.6 Lichen planus erosivus perianalis

Zwei Patienten (3 %) litten an einem ausgedehnten Lichen planus erosivus perianalis. Beide Patienten waren Männer mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren bei einer Standardabweichung von 2,8 Jahren (Median 56 [54; 58] Jahre). Ein Patient war 54 Jahre, der andere 58 Jahre alt. Ein Patient (50 %) wies zusätzlich eine Mitbeteiligung der Mundschleimhaut in Form des Wickham-Phänomens, polygonale Papeln an Körperstamm und Extremitäten sowie Dystrophie der Nägel auf. Beide Patienten (100 %) beschrieben Schmerzen und Brennen während der Defäkation.

Tabelle 7: Klinische Befunde der Patienten mit Lichen planus erosivus perianalis

LP erosivus perianalis	Zahl der betroffenen Patienten
1. Perianalhaut	2 (100 %)
Wickham-Phänomen	2 (100 %)
Ulzerationen	2 (100 %)
papulöser Randsaum	2 (100 %)
hypertrophe Anteile	1 (50 %)
funktionelle Beeinträchtigung (Stuhlgang)	2 (100 %)
2. Mitbeteiligung der Mundschleimhaut	1 (50 %)
Wangeninnenseiten (Wickham-Phänomen)	1
3. Befund am Integument	1 (50 %)
polygonale Papeln an Körperstamm + Extremitäten	1
4. Nagelbeteiligung	1 (50 %)
Onychodystrophie	1

4.3.7 Lichen planus pemphigoides

Ein Patient (49 Jahre) hatte einen Lichen planus pemphigoides mit Erosionen und Blasen an Körperstamm und Extremitäten. Eine Mitbeteiligung bzw. bullöse Veränderungen an den Schleimhäuten und Nagelbeteiligung konnten nicht nachgewiesen werden. In der IIF wurden IgG-Antikörper-1:40-Muster auf separierter humaner Spalthaut im Blasendach nachgewiesen.

Tabelle 8: Klinische Befunde des Patienten mit Lichen planus pemphigoides

LP pemphigoides	Zahl der betroffenen Patienten
1. Lokalisation	
Körperstamm + Extremitäten	1 (100%)
2. Befund am Integument	
polygonale Papeln	1
hypertrophe Anteile	1
Erosionen	1
Blasen	1
3. Mitbeteiligung der Mundschleimhaut	0
4. Nagelbeteiligung	0

4.4 Diagnostik

4.4.1 Histopathologie

Zur Diagnostik und vor Durchführung der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie wurde bei allen 64 Patienten unserer Erhebung eine histologische Untersuchung einer läsionalen Hautbiopsie durchgeführt. Bei 62 (97 %) von 64 Patienten zeigten die histologischen Untersuchungen typische Veränderungen eines Lichen planus. In zwei Biopsien zeigte sich das Ergebnis bedingt mit einer Lichen-planus-Form vereinbar. Die direkte Immunfluoreszenz dieser beiden Patienten war mit einer Lichen-planus-Form vereinbar.

4.4.2 Immunpathologie (direkte (DIF) und indirekte (IIF) Immunfluoreszenz)

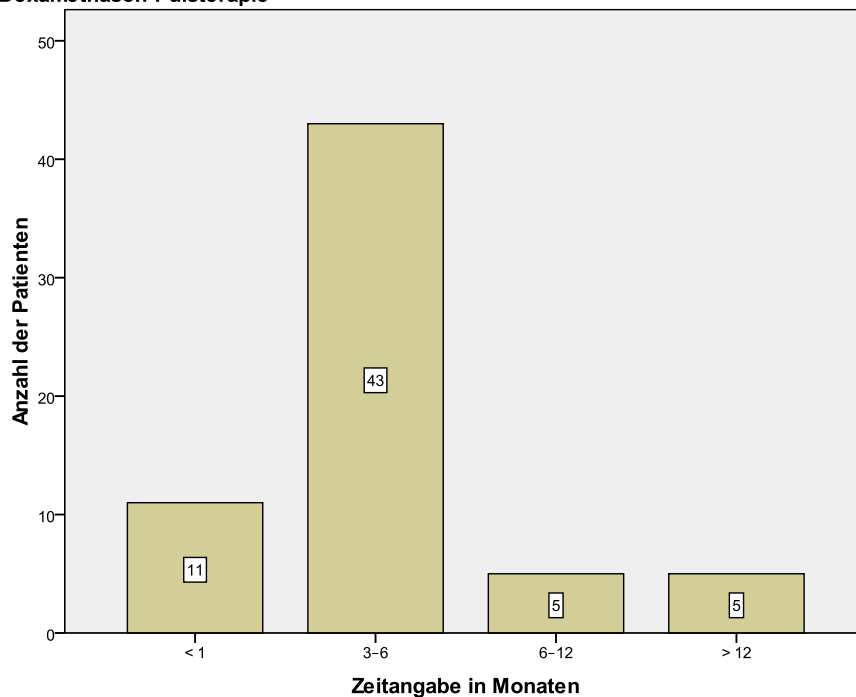
Zur Diagnosesicherung und um eine Autoimmunerkrankung auszuschließen, wurde bei 54 (84 %) von 64 Patienten unserer Patientengruppe eine periläsionale Hautbiopsie für die direkte Immunfluoreszenz (DIF) durchgeführt. Bei 33 (52 %) Patienten war die DIF vereinbar mit einer Lichen planus-Erkrankung. Bei 4 Patienten (6 %) war die DIF bedingt vereinbar und bei 17 (27 %) war sie negativ ausgefallen, d.h. es wurde keine spezifische Fluoreszenz an der Basalmembran der Epidermis nachgewiesen.

Die indirekte Immunfluoreszenz wurde bei 13 Patienten durchgeführt, wobei bei einem Patienten mit Lichen planus pemphigoides IgG-Antikörper auf NaCl-separierter Spalthaut und auf Affenösophagus nachgewiesen werden konnten. Alle anderen Nachweise von antinukleären Antikörpern auf NaCl-separierter Spalthaut und Affenösophagus waren niedrigtitrig und gaben keinen Anhalt für eine bullöse Autoimmundermatose.

4.5 Dauer des Lichen planus vor Therapiebeginn

Die Dauer der Erkrankung vor Durchführung der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie lag bei einem Häufigkeitsgipfel von 3–6 Monaten. Die Zeitangaben basieren auf der Anamnese aus den Krankenakten der 64 Patienten.

Abb. 7: Krankheitsdauer des Lichen planus der 64 Patienten vor intravenöser Dexamethason-Pulstherapie



4.6 Risikofaktoren

4.6.1 Medikamente

Die bei stationärer Aufnahme am häufigsten eingenommenen Medikamente waren Antihypertonika (22 [34 %] der Lichen-planus-Patienten). Davon nahmen 8 Patienten (36 %) β -Blocker, 6 Patienten (27 %) Calciumantagonisten, 5 Patienten (23 %) Angiotensin II–Antagonisten und 4 Patienten (18 %) ACE-Hemmer. Weiterhin nahmen 13 Patienten (20 %) L-Thyroxin bei Hypothyreose ein, 6 Patienten (9 %) gaben an Diuretika (6/6 Thiazide) einzunehmen, und 3 Patienten (5 %) nahmen Antidiabetika in Form von Sulfonylharnstoffen ein.

4.6.2 Begleiterkrankungen

Vor Beginn der Therapie bestanden bei 41 % (n = 26) eine arterielle Hypertonie, bei 13 Patienten (20 %) eine Hypothyreose, bei 8 Patienten (12,5 %) eine Hypercholesterinämie und bei 5 Patienten (8 %) ein Diabetes mellitus Typ II.

4.6.3 Assoziierte Erkrankungen

4.6.3.1 Hepatitis

Bei 3 (5 %) unserer 64 Patienten ließ sich eine bereits ausgeheilte Hepatitis C (Anti-HCV-Antikörper positiv, HCV-RNA negativ) serologisch nachweisen. Bei einer Patientin (2 %) wurde der Zustand nach einer Hepatitis-B-Infektion (Anti-HBc und Anti-HBs positiv) serologisch diagnostiziert.

Tabelle 9: Hepatitis-Infektionen der Lichen-planus-Patienten

Hepatitis	Zahl der betroffenen Patienten
Z.n. ausgeheilter Hepatitis-C-Infektion	3
Z.n. ausgeheilter Hepatitis-B-Infektion	1

4.6.3.2 Autoimmunerkrankungen

Neben dem Lichen planus bestanden bei 7 Patienten (11 %) weitere Autoimmunerkrankungen (siehe Tabelle 10). 2 Patienten hatten eine Vitiligo und zwei weitere Patientinnen litten an einem Sjögren-Syndrom. Weiterhin hatte jeweils ein Patient ein CREST-Syndrom, einen Morbus Crohn und eine Dermatitis herpetiformis Duhring.

Tabelle 10: Autoimmunerkrankungen der Lichen-planus-Patienten

Autoimmunerkrankung	Zahl der betroffenen Patienten
Vitiligo	2
Sjögren-Syndrom	2
CREST-Syndrom	1
Dermatitis herpetiformis Duhring	1
Morbus Crohn	1

4.6.3.3 Allergien

Anamnestisch hatten 18 (28 %) Patienten eine allergologische Anamnese. Insgesamt 12 Patienten hatten relevante Spättypallergien (Nickel (II)-sulfat [8 Pat.], Kobalt (II)-chlorid [2 Pat.], Quecksilber (II)-amidchlorid [2 Pat.], Duftstoffmix [1 Pat.], Formaldehyd [1 Pat.], p-Phenylendiamin [2 Pat.]). Zwei Patienten hatten eine Penicillinallergie und zwei weitere Patienten eine Wespengiftallergie. Je ein Patient zeigte positive Reaktionen im Prick-Test auf Obst, und ein Patient litt an einer Rhinitis allergica.

Tabelle 11: Anamnestisch bekannte Allergien der Lichen-planus-Patienten

Allergien	Zahl der betroffenen Patienten
Nickel (II)-sulfat	8
andere Typ-IV-Sensibilisierungen	4
Penicillin	2
Wespengift	2
Nahrungsmittel (Obst)	1
Rhinitis allergica	1

4.6.4 Malignome

Eine 60-jährige Patientin (2 %) entwickelte auf dem Grund eines oralen Lichen planus ein Plattenepithelkarzinom (Spinaliom) des Mundbodens etwa 10 Jahre nach Erstdiagnose. Anamnestisch bestünden keine anderen Malignome. Bis dato (März 2009) herrsche Rezidivfreiheit, regelmäßige Kontrollen würden in der Zahnmedizinischen Klinik erfolgen.

4.7 Therapie

4.7.1 Vortherapie

Alle 64 Lichen-planus-Patienten waren mit topischen Kortikosteroiden der Klassen II–IV vorbehandelt, 4 Patienten zusätzlich mit einem topischen Calcineurininhibitor (Tacrolimus (3) und Pimecrolimus (1)). Eine ergänzende Lichttherapie erfolgte bei 8 Patienten, 5 erhielten eine UVA-Therapie, 3 eine Bade-PUVA.

Tabelle 12: Häufigkeit der in Kombination mit topischen Kortikosteroiden zusätzlich eingesetzten therapeutischen Maßnahmen

Topische Kortikosteroide in Kombination mit	Anzahl der Patienten
Tacrolimus	3
Pimecrolimus	1
UVA-Therapie	5
Bade-PUVA	3

Nach topischer Vortherapie erhielten 9 Patienten eine systemische Therapie mit Low-Dose-Kortikosteroiden ($< 0,5$ mg/kg/KG). Von diesen 9 Patienten behandelte man 2 Patienten ergänzend mit dem Antibiotikum Dapson über ca. 3 Monate und 2 Patienten mit Acitretin über ca. 6 Monate. Zwei Patienten wurden mehr als 12 Monate systemisch mit dem Antibiotikum Dapson therapiert und 2 Patienten mit dem Retinoid Acitretin über 10 Monate. Bei 2 Patienten folgte nach einer Monotherapie mit Dapson über 9 Monate eine weitere Therapie mit Acitretin über weitere 9 Monate.

Alle Vortherapien waren von Beginn an erfolglos bzw. zeigten lediglich eine initiale Symptomlinderung über einen kurzen Zeitraum von wenigen Tagen bis wenigen Monaten, bevor es trotz weiterer Anwendung bzw. Einnahme zur erneuten Progredienz kam. Eine dauerhafte Stabilisierung des Hautbefundes konnte weder systemisch noch topisch erreicht werden.

4.7.2 Intravenöse Dexamethason-Pulstherapie

Bei 64 Patienten wurde aufgrund einer schweren und therapieresistenten Lichenplanus-Form eine intravenöse Dexamethason-Pulstherapie durchgeführt.

Bei 61 (95 %) dieser 64 Patienten erfolgte die Standardtherapie von 3 Zyklen i.v. mit 100 mg Dexamethason. Bei einem Patient (2 %) waren die Hautveränderungen bereits nach 2 Zyklen abgeheilt, so dass auf weitere Zyklen verzichtet werden konnte. Dieser Patient wurde dennoch in die Ergebnisauswertung einbezogen.

Zwei Patienten (3 %) brachen die Therapie vorzeitig nach dem ersten Zyklus ab. Diese Patienten wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Eine Fortführung der Therapie von mehr als 3 Zyklen war bei 13 Patienten erforderlich. Bei einem weiteren Patienten (2 %) wurde die Therapie nach dem 8. Zyklus abgebrochen, wobei es nach primärer Besserung bis zum 7. Zyklus, nach dem 8. Zyklus zu einer deutlichen Befundverschlechterung kam (siehe Tabellen 13 und 14). Dieser Patient verblieb in der Studie.

Tabelle 13: Zyklenüberblick von 64 Patienten

Zyklen	Anzahl der Patienten	Gründe
1	2	Drop-out
2	1	Abheilung
3	61	3 Zyklen der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie (Standard)
4	3	> 3 Zyklen i.v. zur Aufrechterhaltung des Behandlungserfolges oder bei nicht befriedigendem (Schleim-)Hautbefund bei 13 Patienten
6	5	
7	2	
8	2	
10	1	

Tabelle 14: Abbruchgründe der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie

Zyklen	Anzahl der Patienten	Abbruchgründe	Hautbefund
1	1	persönliche Gründe	deutl. Verbesserung, im Verlauf Abheilung
1	1	V.a. Dünndarmileus	deutl. Verbesserung
8	1	Befundverschlechterung	Verbesserung bis einschließlich 7. Zyklus

Um welche Lichen-planus-Formen es sich im Einzelnen handelt, ist Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Überblick über die Patientenzahl der durchgeführten Zyklen

Anzahl der Zyklen	LP oral	LP foll.	LP exanth.	LP lokal.	LP perianal	LP pemph.	Ergebnis
Anzahl der Patienten	28	17	12	4	2	1	64
1	-	-	2 (D.-o.)	-	-	-	2
2	-	-	1 (Abhl.)	-	-	-	1
3 Zyklen DM-PT	28	17	9	4	2	1	61
4	2	-	1	-	-	-	3
6	3	1	-	-	-	1	5
7	2	-	-	-	-	-	2
8	2	-	-	-	-	-	2
10	1	-	-	-	-	-	1

4.7.3 Erste Auswertung: Ergebnisse der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie nach Therapieende

Nach Abheilung (n = 1) bzw. 3 Zyklen (n = 61) der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie ergaben sich für insgesamt 62 Patienten folgende Ergebnisse.

Bei 29 Patienten (47 %) kam es zu einer deutlichen Befundverbesserung, 25 Patienten (40 %) erreichten eine leichte Befundverbesserung, bei 2 Patienten (3 %) kam es zur Abheilung der Hautläsionen, bei 3 Patienten (5 %) zum Stillstand der Progredienz, und ebenfalls 3 Patienten (5 %) zeigten keine Veränderung des Hautbefundes auf die Pulstherapie nach dem 3. Zyklus. Bei keinem Patient konnte eine Verschlechterung eruiert werden.

Tabelle 16: Ergebnisse nach Abheilung bzw. 3 Zyklen der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie

Nach Abheilung oder 3 Zyklen der DM-PT	LP oral	LP foll.	LP exanth.	LP lokal.	LP perianal	LP pemph.	Ergebnis
Anzahl der Patienten	28	17	10	4	2	1	62
Abheilung	-	-	2 (20 %)	-	-	-	2 (3 %)
deutliche Verbesserung	13 (46 %)	6 (35 %)	5 (50 %)	3 (75 %)	2 (100 %)	-	29 (47 %)
leichte Verbesserung	14 (50 %)	6 (35 %)	3 (30 %)	1 (25 %)	-	1 (100 %)	25 (40 %)
Stillstand	-	3 (18 %)	-	-	-	-	3 (5 %)
keine Veränderung	1 (4 %)	2 (12 %)	-	-	-	-	3 (5 %)
Verschlechterung	-	-	-	-	-	-	-

Zusammenfassend sprachen nach Abheilung bzw. nach 3 Zyklen der Dexamethason-Pulstherapie insgesamt 56 (90 %) von 62 Patienten positiv auf die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie an, von denen 87 % einen gebesserten (Schleim-)Hautbefund und 3 % einen abgeheilten Befund aufwiesen.

Zudem kam es trotz des vorzeitigen Abbruchs von 2 Patienten nach dem 1. Zyklus bei beiden Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Effloreszenzen bereits nach einem Zyklus der Dexamethason-Pulstherapie (Drop-outs wurden aus der Ergebnisauswertung ausgeschlossen).

Bei 13 Patienten wurden nach 3 Zyklen der Standardpulstherapie weitere Zyklen verabreicht, um den erreichten (Schleim-)Hautbefund aufrechtzuerhalten oder bei unbefriedigendem Ergebnis einem zufriedenstellenden Befund näher zu kommen. Die Anzahl weiterer Zyklen wurde nicht nach einem standardisierten Schema festgelegt, sondern individuell auf den Patienten und dessen Hautbefund angepasst. 10 der 13 Patienten, denen mehr als 3 Zyklen verabreicht wurden, litten an einem oralen Lichen planus, die übrigen 3 Patienten verteilten sich auf die restlichen Lichen-planus-Formen. Die Patienten, die selbst nach einem unbefriedigenden Hautbefund keine weiteren Zyklen erhielten, lehnten aufgrund ausbleibender Befundverbesserung eine weitere Durchführung ab.

Die Fortsetzung der Therapie bei 13 Patienten erbrachte bei insgesamt 92 % ein gesteigertes Ansprechen. Bei einem Patienten kam es nach Gabe von insgesamt 7 Zyklen zur kompletten Abheilung der Läsionen an der Mundschleimhaut. Bei weiteren 11 Patienten verbesserte sich der Schleimhautbefund nach 4 bis 10 Zyklen mit einem Median von 6 [4,5; 7] Zyklen. Bei einem Patienten kam es bis einschließlich des 7. Zyklus zur deutlichen Befundverbesserung, nach Gabe des 8. Zyklus verschlechterte sich der Hautbefund deutlich, worauf die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie abgebrochen wurde. Die Aufteilung in Untergruppen ist Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Ergebnisse nach Gabe von mehr als 3 Zyklen der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie (die Anzahl der insgesamt durchgeführten Zyklen steht in Klammern)

> 3 Zyklen	LP oral	LP foll.	LP exanth.	LP lokal.	LP perianal	LP pemph.	Ergebnis
Anzahl der Patienten	10	1	1	-	-	1	13
Abheilung	1 (7)	-	-	-	-	-	1
deutliche Verbesserung	2 (4), 3 (6), 1 (7), 1 (8), 1 (10)	-	1 (4)	-	-	1 (6)	10
leichte Verbesserung	-	1 (6)	-	-	-	-	1
Stillstand	-	-	-	-	-	-	-
keine Reaktion	-	-	-	-	-	-	-
leichte Verschlechterung	-	-	-	-	-	-	-
deutliche Verschlechterung	1 (8)	-	-	-	-	-	1

4.7.4 Nebenwirkungen

Milde unerwünschte Wirkungen, die während der stationären Aufenthalte auftraten, aber nicht zum Abbruch der Therapie führten, waren zu 27 % hyperglykämische Episoden (Glucose nüchtern bis maximal 190 mg/dl, spontan bis maximal 280 mg/dl), zu 5 % pathologische Blutdruckwerte (RR bis maximal 200/100 mmHg), zu 31 % Stimmungsschwankungen, zu 23 % orale Candidose (Abstrichnachweis), 22 % hatten Candida im Stuhl (Stuhlkulturnachweis), 6 % eine Gastritis, 3 % eine Augeninnendruckerhöhung und 2 % äußerten Schmerzen an den Zahnhälsen.

Diese unerwünschten Wirkungen waren während der Therapie gut kontrollierbar und nach Abschluss der Therapie voll reversibel. Weiterhin trat nach Abschluss der Therapie von 6 Zyklen bei einem 56-jährigen Patienten ein Cataracta incipiens auf. Bei den Therapieabbrechern (n = 2) nach dem 1. Zyklus waren keine Nebenwirkungen nachweisbar.

Tabelle 18: Nebenwirkungen der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie

Nebenwirkungen	Anzahl der Patienten	Häufigkeit
Stimmungsschwankungen	20	31 %
hyperglykämische Episoden	17	27 %
orale Candidose	15	23 %
Candida im Stuhl	14	22 %
Gastritis	4	6 %
pathologische RR-Werte	3	5 %
erhöhter Augeninnendruck	2	3 %
Schmerzen an Zahnhälsen	1	2 %
Cataracta incipiens	1	2 %

4.7.5 Zweite Auswertung: Follow-up

Der Nachbeobachtungszeitraum von 62 Patienten erstreckte sich im Durchschnitt über 34 Monate \pm 41 Monate (SD) und einen Median [25 %; 75 % Quartile] von 18 [3; 50] Monaten. Er begann 3 Monate nach dem letzten Zyklus der Dexamethason-Pulstherapie und endete mit dem letzten Nachbeobachtungstermin bzw. mit der letzten klinischen Untersuchung des Patienten an der Universitäts-Hautklinik Würzburg.

Bei 15 Patienten (24 %) kam es zur Abheilung, bei 19 Patienten (31 %) blieb es bei einer deutlichen Befundverbesserung und bei 7 Patienten (11 %) bei einer leichten Befundverbesserung. Bei jeweils einem Patienten (je 2 %) blieb es beim Stillstand und keiner Veränderung des Hautbefundes. Bei einem weiteren Patienten (2 %) kam es zu einer leichten und bei 18 Patienten (29 %) zu einer deutlichen Verschlechterung des (Schleim-)Hautbefundes.

Bei insgesamt 19 (29 %) Patienten kam es zu einer Verschlechterung des Befundes im Durchschnitt von 25 Monaten \pm 29 Monaten (SD) mit einem Median [25 %; 75 % Quartile] von 12 [3; 36] Monaten. Diese 19 Patienten setzten sich zum Großteil aus Patienten mit oralem Lichen planus (n = 9) und Lichen planus follicularis (n = 7) zusammen. Weiterhin waren 2 Patienten mit Lichen planus exanthematicus und ein Patient mit lokalisiertem Hautbefall des Lichen planus betroffen.

Insgesamt 40 Patienten (65 %) wurden mit topischen Steroiden der Klassen I–IV und ein Patient mit Tacrolimus nachbehandelt, 4 Patienten (6 %) nahmen Acitretin, ein Patient (2 %) Dapson und ein Patient (2 %) Hydroxychloroquin ein. 2 Patienten (3 %) wurden mit einer Bade-PUVA-Therapie nachbehandelt. 2 Patienten (3 %) lehnten weitere Therapeutika ab und 11 Patienten verwendeten nach kompletter Abheilung keine Therapeutika mehr. Das heißt, 11 Patienten (18 %) waren ohne weitere Therapeutika beschwerdefrei und 4 Patienten (6 %) blieben unter weiterer Therapie beschwerdefrei. 45 Patienten (73 %) wurden aufgrund noch bestehender Hautveränderungen therapeutisch nachbehandelt, 2 Patienten (3 %) mit Hautveränderungen lehnten eine weitere Therapie ab.

Tabelle 19: Ergebnisse im Follow-up

Follow-up	LP oral	LP foll.	LP exanth.	LP lokal.	LP perianal	LP pemph.	Ergebnis
Anzahl der Patienten	28	17	10	4	2	1	62
Abheilung	8 (29 %)	-	4 (40 %)	2 (50 %)	1 (50 %)	-	15 (24 %)
deutliche Verbesserung	9 (32 %)	4 (24 %)	3 (30 %)	1 (25 %)	1 (50 %)	1 (100 %)	19 (31 %)
leichte Verbesserung	1 (4 %)	5 (29 %)	1 (10 %)	-	-	-	7 (11 %)
Stillstand	-	1 (6 %)	-	-	-	-	1 (2 %)
keine Veränderung	1 (4 %)	-	-	-	-	-	1 (2 %)
leichte Verschlechterung	-	1 (6 %)	-	-	-	-	1 (1 %)
deutliche Verschlechterung	9 (32 %)	6 (35 %)	2 (20 %)	1 (25 %)	-	-	18 (29 %)

Zusammenfassend profitierten unter Berücksichtigung der Nachbehandlung insgesamt 41 (66 %) von 62 Patienten nach durchschnittlich 18 Monaten (Median) von der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie, von denen 42 % einen gebesserten (Schleim-)Hautbefund und 24 % einen abgeheilten Befund aufwiesen.

Die 2 Patienten mit Lichen planus exanthematicus, die nach dem 1. Zyklus die Dexamethason-Pulstherapie abbrachen, wurden entsprechend nicht in die Ergebnisauswertung einbezogen. Bei einem von ihnen kam es zur Abheilung, bei dem anderen zu einer deutlichen Verbesserung innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 3 Monaten (unter zusätzlicher topischer Nachbehandlung mit lokalen Steroiden im Falle des Patienten mit deutlicher Verbesserung).

4.7.6 Dritte Auswertung: Aktueller Hautbefund

Der aktuelle Hautbefund von 62 Patienten wurde im März 2009 durch telefonische Rücksprache mit dem jeweiligen Patienten eruiert. Der aktuelle Status wurde im Durchschnitt nach einem Zeitraum von 6,8 Jahren \pm 3,4 Jahren mit einem Median von 7,6 [3,5; 9,7] Jahren ermittelt.

Bei 24 Patienten (39 %) heilte die Haut bzw. Schleimhaut rezidivfrei ab, bei 9 Patienten (15 %) blieb es bei einer deutlichen Verbesserung des Befundes. Bei 27 Patienten (44 %) verschlechterte sich der (Schleim-)Hautbefund deutlich und bei 2 (3 %) Patienten kam es nach Abheilung zum Rezidiv.

Bei insgesamt 27 (44 %) Patienten kam es zu einer Verschlechterung des Befundes nach einem Zeitraum von im Durchschnitt 6,3 Jahren \pm 3,4 Jahren mit einem Median von 7,3 [3; 9,3] Jahren. Diese 27 Patienten setzten sich zum Großteil aus Patienten mit oralem Lichen planus (n = 10) und Lichen planus follicularis (n = 11) zusammen. Weiterhin waren 3 Patienten mit Lichen planus exanthematicus, 2 Patienten mit lokalisiertem Lichen planus und 1 Patient mit Lichen planus erosivus perianalis betroffen.

Durch die telefonische Rücksprache mit dem jeweiligen Patienten konnten weitere Therapien im Anschluss an den Nachbeobachtungszeitraum, die z.B. durch den ambulanten Hautfacharzt, den Hausarzt oder durch die Universitäts-Hautklinik Würzburg durchgeführt wurden, ermittelt werden. 2 Patienten waren verstorben. Hier wurden der Hautbefund und weitere Therapien zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung in die Auswertung des aktuellen Hautbefundes übernommen.

Insgesamt 28 Patienten (45 %) wurden mit topischen Steroiden der Klassen I–IV weiterbehandelt. Davon wurde ein Patient ergänzend mit der Bade-PUVA therapiert. 2 Patienten (3 %) nahmen Acitretin ein, ein Patient (2 %) nahm Dapson ein. 13 Patienten (21 %) wandten keine Therapeutika mehr an und 18 Patienten brauchten nach kompletter Abheilung keine Therapeutika mehr. Das heißt 18 Patienten (29 %) waren

ohne weitere Therapeutika beschwerdefrei und 6 Patienten (10 %) blieben unter weiterer Therapie beschwerdefrei. 25 Patienten (40 %) wurden aufgrund noch bestehender Hautveränderungen therapeutisch weiterbehandelt, 13 Patienten (21 %) mit Hautveränderungen lehnten eine weitere Therapie ab.

Tabelle 20: Auswertung des aktuellen Hautbefundes im März 2009

Aktueller Hautbefund	LP oral	LP foll.	LP exanth.	LP lokal.	LP perianal	LP pemph.	Ergebnis
Anzahl der Patienten	28	17	10	4	2	1	62
Abheilung	13 (46 %)	3 (18 %)	6 (60 %)	1 (25 %)	1 (50 %)	-	24 (39 %)
deutliche Verbesserung	4 (14 %)	3 (18 %)	1 (10 %)	-	-	1 (100 %)	9 (15 %)
leichte Verbesserung	-	-	-	-	-	-	-
Stillstand	-	-	-	-	-	-	-
keine Veränderung	-	-	-	-	-	-	-
leichte Verschlechterung	-	-	-	-	-	-	-
deutliche Verschlechterung	10 (36 %)	11 (64 %)	3 (30 %)	2 (50 %)	1 (50 %)	-	27 (44 %)
Rezidiv	1 (4 %)	-	-	1 (25 %)	-	-	2 (3 %)

Zusammenfassend profitierten insgesamt 33 (53 %) von 62 Patienten unter Berücksichtigung weiterer Therapien von der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie nach einem Zeitraum von durchschnittlich 7,6 Jahren (Median), von denen 39 % einen abgeheilten und 15 % einen gebesserten (Schleim-)Hautbefund aufwiesen.

Bei den beiden Patienten mit Lichen planus exanthematicus, die nach dem 1. Zyklus die Dexamethason-Pulstherapie abbrachen und deshalb nicht in die Ergebnisauswertung einbezogen wurden, zeigte der aktuellen Hautbefund je eine Abheilung und einen verschlechterten Hautbefund, wobei der letztgenannte Patient mit topischen Steroiden weiterbehandelt wurde.

4.7.7 Ansprechen der Lichen-planus-Formen auf die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie

Nach 3 Zyklen der Dexamethason-Pulstherapie kam es bei fast allen Lichen-planus-Patienten zu einem vollständigen Ansprechen. Bei insgesamt 13 Patienten wurden weitere Zyklen verabreicht, um den Hautbefund aufrechtzuerhalten oder weiterhin zu optimieren. Darunter befanden sich am häufigsten Patienten mit oralem Lichen planus (n = 10), die restlichen 3 Patienten verteilten sich auf die übrigen Lichen-planus-Formen (siehe Tabelle 18). Die Verabreichung weiterer Zyklen wurde individuell auf den Patienten und dessen Krankheitsbild sowie dem Umstand angepasst, ob und wie der jeweilige Patient auf die Dexamethason-Pulstherapie ansprach. Bei Patienten, bei denen sich nach 3 Zyklen keine Wirkung der Dexamethason-Pulstherapie zeigte, wurden keine weiteren Zyklen durchgeführt.

Obwohl der orale Lichen planus bereits in hohem Maße (96 %) auf die Dexamethason-Pulstherapie ansprach, wurden bei insgesamt 10 Patienten weitere Zyklen im Anschluss an den 3. Zyklus verabreicht. Dadurch konnte bei 9 Patienten ein gebesserter Befund erreicht werden, wobei es bei einem Patienten zur Abheilung nach dem 7. Zyklus kam. Bei einem anderen Patienten, der eine deutliche Verbesserung einschließlich des 7. Zyklus zeigte, konnte ein deutlich verschlechterter Befund nach Beginn des 8. Zyklus diagnostiziert werden. Dies führte zum Abbruch der Therapie.

Im Nachbeobachtungszeitraum fiel die Ansprechrate auf die Dexamethason-Pulstherapie der Patienten mit oralem Lichen planus auf 65 %, und im aktuellen Hautbefund auf 60 %.

Die Patienten mit Lichen planus follicularis sprachen mit 70 % am schlechtesten auf die Dexamethason-Pulstherapie an. Durch die Verabreichung von zwei weiteren Zyklen bei einem Patienten konnte eine leichte Verbesserung erreicht werden. Somit zeigt der Lichen planus follicularis im Vergleich zu den übrigen Lichen-planus-Formen einen eher therapierefraktären Verlauf, wie es auch mehrfach in der Literatur beschrieben wurde (Boyd und Neldner, 1991; Lehman et al., 2009; Assouly und Reygagne, 2009). Im Nachbeobachtungszeitraum fiel die Ansprechrate der Patienten mit Lichen planus

follicularis auf 53 %, und im aktuellen Hautbefund auf 36 %.

Die restlichen Patienten mit anderen schweren Lichen-planus-Formen sprachen vollständig nach 3 Zyklen auf die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie an, wobei bei Patienten mit Lichen planus exanthematicus die Therapie am nachhaltigsten war. Der Lichen planus exanthematicus zeigte in dieser Erhebung ein erfolgreiches Ansprechen bereits nach der Gabe von einem (n = 2 [Drop-outs]) bzw. zwei Zyklen (n = 1) der Dexamethason-Pulstherapie.

Die Patienten des Lichen planus erosivus perianalis und Lichen planus pemphigoides zeigten ein 100-prozentiges Ansprechen auch noch im Nachbeobachtungszeitraum. Bereits in der Literatur wurde ein erfolgreiches Ansprechen der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie auf die restlichen Lichen-planus-Formen beschrieben (Reinhold und Buttgereit, 2000; Kolb-Mäurer et al., 2003; Weyandt et al., 2007).

Tabelle 21: Ansprechen der Lichen-planus-Formen auf die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie

Ansprechraten der Lichen-planus-Formen		nach Abheilung bzw. 3 Zyklen	Follow-up	aktueller Hautbefund (März 2009)
LP oral	(28 Pat.)	96 %	65 %	60 %
LP follicularis	(17 Pat.)	70 %	53 %	36 %
LP exanthematicus	(10 Pat.)	100 %	80 %	70 %
LP lokalisierter Befall	(4 Pat.)	100 %	75 %	25 %
LP erosivus perianalis	(2 Pat.)	100 %	100 %	50 %
LP pemphigoides	(1 Pat.)	100 %	100 %	100 %

4.7.8 Rezidive

Bei Erhebung des aktuellen Hautbefundes zeigte sich bei 2 Patienten ein Rezidiv nach kompletter Abheilung. Hierbei handelte es sich um eine Patientin mit oralem Lichen planus (Rezidiv nach 6 Monaten bei insgesamt 4 Zyklen Dexamethason-Pulstherapie) und eine Patientin mit lokalisiertem Lichen planus (Rezidiv nach 3,5 Jahren bei insgesamt 3 Zyklen Dexamethason-Pulstherapie). Zu einem Rezidiv kam es im Durchschnitt nach 2 Jahren \pm 2,1 Jahren mit einem Median von 2 [0,5; 3,5] Jahren. Die weitere externe hautfachärztliche Behandlung erfolgte durch die Verordnung von Acitretin (Neotigason®) bei dem Patienten mit oralem Lichen planus und die Anwendung topischer Steroide bei dem Patienten mit lokalisiertem Lichen planus.

4.7.9 Verstorbene Patienten

Zum Zeitpunkt der Erhebung des aktuellen Hautzustandes waren 2 Patienten verstorben. Diese verstarben im Durchschnitt nach 21 Monaten \pm 13 Monaten mit einem Median von 21 [12; 30] Monaten an Mamma-Karzinom (n = 1) im Alter von 48 Jahren und altersbedingt (n = 1) mit 66 Jahren. Ein kausaler Zusammenhang zur Dexamethason-Pulstherapie wurde nicht gesehen.

5. Diskussion

5.1 Epidemiologie und Klinik

Der Lichen planus ist eine chronisch entzündliche Dermatose unbekannter Ursache und diagnostischer Morphologie, mit Phasen der akuten Exazerbation und klinischer Inaktivität (Scully und El-Kom, 1985). Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, ist insgesamt jedoch mit einer Prävalenz von 0,5–1 % und einer Inzidenz von ca. 0,5 % pro 100.000 der Bevölkerung pro Jahr eher selten (Bhattacharya et al., 2000; Al-Hashimi et al., 2007; Lehmann et al., 2009). Mehr als zwei Drittel der Patienten befinden sich zwischen dem 3. und 6. Lebensjahrzehnt (Bhattacharya et al., 2000; Al-Hashimi et al., 2007; Lehmann et al., 2009). Der Lichen planus kommt etwas häufiger bei Frauen vor (Scully et al., 1985; Lehman et al., 2009), im Kindesalter ist er eine seltene Erkrankung (Boyd und Neldner, 1991). Insgesamt stimmt die Häufigkeitsverteilung unserer Datenerhebung mit den Durchschnittswerten der Literatur überein. In unserer Erhebung waren 75 % Frauen und 25 % Männer betroffen, mit einem Altersdurchschnitt von $52,3 \pm 13,8$ Jahren (Median 55 Jahre). Wir sahen in keinem Fall einen juvenilen Lichen planus.

Der Lichen planus betrifft vor allem die Haut und die Schleimhäute und kann mit starkem Juckreiz sowie Brennen und Schmerzen einhergehen (Eisen, 2002). 81 % der Patienten unserer Datenerhebung klagten ebenfalls über Juckreiz an den betroffenen Lokalisationen der Haut, zudem 50 % über Schmerzen und 25 % über brennende Schleimhautveränderungen.

Patienten mit kutanem Lichen planus zeigen gemäß der Literatur zu 30–70 % eine Mitbeteiligung der oralen Schleimhäute (Boyd und Neldner, 1991; Lehmann et al., 2009). In unserer Patientengruppe traf dies auf 42 % der Patienten mit kutanem Befall ($n = 19$) zu. Laut Literatur zeigen Patienten mit oralem Lichen planus eine 35–45-prozentige Mitbeteiligung der übrigen Haut (Scully und El-Kom, 1985; Boyd und Neldner, 1991; Lehman et al., 2009). 57 % unserer Patienten ($n = 16$) mit oralem Lichen planus wiesen ebenfalls eine Beteiligung der äußeren Haut auf. Bei Patienten mit Lichen planus follicularis wird eine 28–50-prozentige Beteiligung sowohl an Schleimhaut als auch an der übrigen Haut angegeben (Lehman et al., 2009). Unsere

Patienten mit Lichen planus follicularis zeigten eine 41-prozentige Mitbeteiligung der Mundschleimhaut und eine 12-prozentige Mitbeteiligung der übrigen Haut. Insgesamt ergeben sich so im Vergleich zur Literatur nahezu übereinstimmende Prozentzahlen, was die Häufigkeit der mitbeteiligten Haut bzw. Schleimhaut betrifft. Eine Nagelbeteiligung ist mit ca.10–15 % möglich, aber oft von mildem Verlauf (Scully und El-Kom, 1985; Tosti et al., 1993; Wolf et al., 2010). Bei unserer Patientengruppe kam eine Nagelbeteiligung in 20 % der Fälle vor und liegt damit leicht über dem in der Literatur angegebenen Anteil (Scully und El-Kom, 1985; Tosti et al., 1993; Wolf et al., 2010).

5.2 Risikofaktoren

5.2.1 Medikamente

Das plötzliche Auftreten von Lichen-planus-Läsionen im Zusammenhang mit der Einnahme bestimmter Medikamente wurde in mehreren Studien diskutiert (Potts et al., 1987; Robertson und Wray, 1992; Halevy und Shai, 1993; Thompson und Skaehill, 1994; Ellgehausen et al., 1998; Nigen et al., 2003). So geht man davon aus, dass vor allem NSAID's oder Hypertonie-Medikamente, wie β -Blocker oder ACE-Hemmer, sowie Sulfonylharnstoffe bei Diabetes mellitus eine große Rolle bei der Entstehung eines Lichen planus spielen können (Potts et al., 1987; Robertson und Wray, 1992; Halevy und Shai, 1993; Thompson und Skaehill, 1994; Ellgehausen et al. 1998; Nigen et al., 2003). In unserer Auswertung wurden 22 von 26 Hypertonie-Patienten mit Antihypertonika behandelt. Davon wurden 8 Patienten (36 %) mit β -Blockern und 4 Patienten (18 %) mit ACE-Hemmern, 5 Patienten (23 %) mit Angiotensin-II-Antagonisten und 6 Patienten (27 %) mit Calciumantagonisten therapiert. 3 Patienten mit Diabetes mellitus nahmen Sulfonylharnstoffe ein. Diese Beispiele zeigen, dass bei der Suche nach einem Auslöser eines Lichen planus die Medikamentenanamnese von großer Bedeutung ist, denn die Bandbreite der Lichen planus auslösenden Medikamente kann u.a. auch Antimalariamittel, Goldsalze, Methyl dopa, Penicillamine oder Lithium umfassen (Ellgehausen et al., 1998; Lehman et al., 2009). Bei den

Patienten unserer Erhebung, die Lichen planus triggernde Medikamente einnahmen, wurde, soweit nach internistischer Grunderkrankung möglich, eine Ersatzmedikation eingeleitet.

5.2.2 Begleiterkrankungen

Über Lichen planus begleitende Erkrankungen wie Hypertonie (25 %), Arrhythmien (22 %), Arthritis (20 %), Soforttyp- (z.B. Penicillin 9 %) und Spättypallergien (13 %), Diabetes mellitus (7 %) und Hypothyreose (4 %) wurde berichtet (Brown et al., 1993). In unserer Patientengruppe befanden sich ebenfalls 40,6 % mit arterieller Hypertonie, 17,2 % mit Hypothyreose und 7,8 % mit Diabetes mellitus, außerdem 31,2 % mit Allergien (davon 3,1 % mit Penicillinallergie). Die Werte weichen leicht voneinander ab.

5.2.3 Assoziierte Erkrankungen

1991 wurde von Boyd und Neldner die Assoziation des Lichen planus mit der Virushepatitis C angenommen. Diese Assoziation zeigt eine geographische Abhängigkeit und ist besonders in den Mittelmeerländern ausgeprägt, die eine höhere Prävalenz für HCV aufweisen (Boyd und Neldner, 1991). Sanchez-Perez et al. verglichen 78 Lichen-planus-Patienten mit 82 Patienten ohne Lichen planus auf eine Hepatitis-C-Infektion. 20 % der Lichen-planus-Patienten trugen Anti-HCV-Antikörper (2 Patienten davon waren HCV-RNA-positiv), während dies nur bei 2,4 % der Kontrollgruppe der Fall war. Eine HCV-Infektion kommt damit bei Lichen-planus-Patienten deutlich öfter vor als bei der Vergleichsgruppe ohne Lichen planus (Sanchez-Perez et al., 1996). Ohne Bevorzugung einer besonderen Form liegt die Häufigkeit einer HCV-Seropositivität bei Lichen-planus-Patienten in verschiedenen Studien zwischen 4 % und 38 % (Rebora und Rongioletti, 1985; Cribier et al., 1994; Parsons et al., 1996; Imhof et al., 1997).

Lodi, Pellicano und Carrozzo versuchten in ihrer 2010 durchgeführten Metaanalyse die Prävalenz von HCV in Lichen-planus-Patienten und die Prävalenz des Lichen planus bei chronischer HCV-Infektion darzustellen. 33 Studien wurden zum Vergleich der

Seroprävalenz der HCV-Infektion in Lichen-planus-Patienten eingeschlossen. Zusätzlich wurden 6 Studien über die Prävalenz des Lichen planus bei Patienten mit HCV-Infektion ausgewertet. Zusammenfassend ergab sich, dass Lichen-planus-Patienten ein signifikant höheres Risiko haben, als die Kontrollen bei den HCV-Seropositiven ergaben. Eine ähnliche Odds Ratio bezüglich des Lichen planus wurde unter den bereits HCV-infizierten Patienten gefunden (Lodi et al., 2010).

Unter den 64 Patienten unserer Studie kamen 3 Patienten (4,7 %) mit ausgeheilter Hepatitis C (= positiver Anti-HCV-Antikörper, negative HCV-RNA) vor, was mit den Aussagen der übrigen Studien übereinstimmt. Insgesamt kann die Aussage getroffen werden, dass HCV-Infektionen mit dem gehäuften Auftreten von Lichen planus in Zusammenhang stehen können.

Weniger berichtet wird über den Lichen planus und eine Hepatitis B-Infektion (Rebora et al., 1992). Die Entwicklung eines Lichen planus nach einer Hepatitis-B-Vakzination wurde beschrieben (Al-Khenaizan, 2001). Seit 1990 wurden mehr als 25 Patienten mit durch eine Hepatitis-B-Impfung ausgelöstem Lichen planus, darunter auch mehrere Kinder, diagnostiziert (Agrawal et al., 2000; Usman et al., 2001). In unserer Datenerhebung fand sich kein Patient mit einem Lichen planus nach einer Hepatitis-B-Vakzination.

Über die Assoziation des Lichen planus mit Morbus Crohn (Henschel et al., 2002; Serrão et al., 2008), Colitis ulcerosa (Slebioda und Szponar, 2011), Alopecia areata (Gruppo Italiano Studi, 1991; Scully und El-Kom, 1985), Vitiligo (Scully und El-Kom, 1985), Myasthenia gravis (Scully und El-Kom 1985), dem Sjögren-Syndrom (Tanei et al., 1997; Tsuboi und Katsuoka, 2007) oder Dermatitis herpetiformis Duhring (Moravedge und Salamat, 2002) wurde berichtet. Ebenso wurde das CREST-Syndrom bei einem Patienten mit Lichen sclerosus et atrophicus festgestellt (Fitzgerald et al., 1996). Hinweise im Zusammenhang mit Lichen planus finden sich in der Literatur jedoch nicht. In unserer retrospektiven Erhebung fanden sich ebenfalls 1 Patient mit Morbus Crohn, 2 Patienten mit Vitiligo, 2 Patienten mit Sjögren Syndrom, 1 Patient mit CREST-Syndrom und ein Patient mit Dermatitis herpetiformis Duhring.

5.2.4 Malignome

Die durch einen Lichen planus ausgelöste chronische Entzündung muss aufgrund des möglichen Übergangs in ein Spinaliom (SCC) regelmäßig kontrolliert werden (Eisen, 2002; Van der Meij et al., 2007). In einer epidemiologischen Studie mit 2071 Patienten wurde das erhöhte Risiko für die Entstehung spinozellulärer Karzinome an der Schleimhaut in einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 10 Jahren mit einer Morbiditätsratio von 5,9 % ausgewertet (Sigurgeirsson und Lindelof, 1991). Dies gilt insbesondere für den erosiven Lichen planus (40–60 %) an der Mundschleimhaut (Kaplan und Barnes, 1985; Sigurgeirsson und Lindelof, 1991). Aber auch atrophes Gewebe oder Leukoplakie der Mundschleimhaut können maligne entarten (Marder und Deesen, 1982; Kaplan und Barnes, 1985). Am häufigsten betroffen ist hierbei die Wangenschleimhaut (60 %), aber auch Zunge (30 %) und Unterlippe (16 %) kommen als Lokalisation des Karzinoms in Betracht (Marder und Deesen, 1982; Kaplan und Barnes, 1985). Andere Autoren berichteten über ein 3,2-prozentiges Risiko, über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,1 Jahren ein spinozelluläres Karzinom auf einem oralen Lichen planus zu entwickeln (Silverman et al., 1997). Auch weitere Studien geben das Risiko für die Entstehung spinozellulärer Karzinome auf Lichen planus der Mundschleimhaut in einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 6–11 Jahren mit 1,13–3,5 % an (Bromwich, 1991; Gandolfo et al., 2004; Bornstein et al., 2006). Auch unter unseren zu Anfang 64 Patienten entwickelte eine 67-jährige Patientin (1,6 %) 10 Jahre nach Erstmanifestation eines erosiven Lichen planus an der Mundschleimhaut ein Spinaliom im Bereich des Mundbodens. Nach einer Exzision in der Zahnklinik erfolgte die Heilung komplikationslos. Bis zum Frühjahr 2009 trat kein Rezidiv auf.

Von Autoren wurde beschrieben, dass eher Männer (50–60 %) mit einem Durchschnittsalter von 50–55 Jahren betroffen sind (Kaplan und Barnes, 1985). Dazu sollen auch die Kofaktoren Nikotin und schwerer Alkoholabusus beitragen (Bleicher et al., 1990). In mehreren Studien wurde jedoch bei der Bestimmung des Morbiditätsrisikos auf die histologische Absicherung verzichtet oder irritative Faktoren wie Nikotin oder schlecht sitzende Zahnprothesen wurden nicht berücksichtigt, was das Risiko aber entsprechend verringern würde (Van der Meij et al., 2007). Tatsächlich

dürfte das Risiko um oder unter 1 % liegen, wie Van der Meij et al. 2007 berichten. Weitere Faktoren, welche mit dem Auftreten eines spinozellulären Karzinoms in Verbindung gebracht werden, sind *Candida albicans*, Herpes-simplex-Viren oder das humane Papillomavirus (Scully, 1998; Gorsky und Epstein, 2011).

Während der orale Lichen planus als karzinogener Faktor angesehen wird, ist der Stellenwert des kutanen Lichen planus als Präkanzerose ungeklärt (Holmstrup et al., 1988; Reichart, 2003). Eine maligne Veränderung an der kutanen Haut ist selten (Holmstrup et al., 1988; Reichart, 2003). In einer Literatursuche von 1986 fand man 24 Kasuistiken über die Transformation eines kutanen Lichen planus in ein Plattenepithelkarzinom (Bonnekoh und Kuhn, 1986). Die durchschnittliche Bestandsdauer des Lichen planus am Ort der Tumorentstehung betrug durchschnittlich 14 Jahre, bei fast zwei Drittel der Patienten lag die hypertrophe Variante des Lichen planus vor, und in knapp 80 % der Fälle war die untere Extremität betroffen (Bonnekoh und Kuhn, 1986). Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 58 Jahren, wobei das männliche Geschlecht geringfügig häufiger betroffen war (Bonnekoh und Kuhn, 1986). Diese und weitere in der Literatur beschriebenen Fälle weisen darauf hin, dass vor allem ein jahrelang bestehender hypertropher Lichen planus an der unteren Extremität karzinogenes Potenzial zu besitzen scheint (Schirren und Schmoeckel, 1992; Gawkrödiger et al., 1994).

In einer anderen Studie wurden die Daten von 2071 Patienten mit einem kutanen Lichen planus aus den Jahren 1969–1985 mit dem schwedischen Krebsregister verglichen. Es fanden sich 6 Fälle mit Plattenepithelkarzinom, womit kein gesteigertes Risiko für eine maligne Transformation eines kutanen Lichen planus gefunden werden konnte (Sigurgeirsson und Lindelof, 1991). Einschränkend ist zu sagen, dass der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der Patienten im Mittel nur knapp 10 Jahre betrug und somit etwas knapper ausfiel als die in vielen Fallberichten beschriebene Latenzzeit der Tumorentwicklung (Sigurgeirsson und Lindelof, 1991).

Des Weiteren sollten karzinogene Faktoren wie vorherige Arsen- und Röntgentherapien ausgeschlossen werden (Bonnekoh und Kuhn, 1986; Sigurgeirsson und Lindelof, 1991). In den Studien von Bonnekoh (46 % der Patienten) und Sigurgeirsson (16 % der Patienten) fielen später ebenfalls Patienten mit Arsenbelastung und Röntgenbestrahlung

auf (Bonnekoh und Kuhn, 1986; Sigurgeirsson und Lindelof, 1991).

Obwohl die Prognose des spinozellulären Karzinoms auf Lichen planus aufgrund der hohen Differenzierung der Karzinome sehr gut ist, wurde bei einigen Patienten eine Metastasierung beobachtet (Friedl et al., 2010). Deshalb sollten regelmäßige klinische Kontrollen dieser Patienten sowohl mit Lichen planus an der Mundschleimhaut als auch mit hypertrophem Lichen planus erfolgen, um eine Neoplasie frühzeitig zu diagnostizieren (Friedl et al., 2010). Bei Patienten mit therapieresistenten oder lange bestehenden Hautveränderungen auf einem Lichen planus sollte in jedem Fall ein spinozelluläres Karzinom durch eine Probebiopsie ausgeschlossen werden (Friedl et al., 2010). Die Therapie der Wahl ist die vollständige chirurgische Exzision (Friedl et al., 2010). In unserer Patientengruppe wurde bisher (März 2009) kein Karzinom auf einem kutanen oder hypertrophen Lichen planus und daraus entstandener Metastasierung diagnostiziert. Über ein SCC der Vulva (Franck und Young, 1995; Chiu und Jones, 2011) oder am Penis (Alvarez et al., 2006) auf dem Boden eines Lichen planus wurde berichtet. Unter unseren Patienten war bisher (März 2009) niemand betroffen.

5.3 Therapie

Die Therapie des Lichen planus gestaltet sich häufig schwierig und ist oftmals wenig befriedigend, obgleich Spontanremissionen vorkommen (Moyal-Barracco und Edwards, 2004). Bei vielen Patienten erreicht man keine dauerhafte Beschwerdefreiheit und löst vor allem bei Langzeittherapie eine Reihe von Nebenwirkungen aus (Marshman, 1998, Verma et al., 2001). Topische und niedrig dosierte systemische Glukokortikoide führen oft nur vorübergehend zu einer Verbesserung (Kunte et al., 2005). Erfolgreiche Therapieversuche mit topischem oder oral verabreichtem Ciclosporin (Eisen et al., 1990; Cribier et al., 1998), Azathioprin (Verma et al., 2001), Acitretin (Pandhi et al., 2000; Kolb-Mäurer et al., 2003; Grimmer et al., 2007), Thalidomid (Dereure et al., 1996), Dapson (Kumar et al., 1994; Nanda et al., 2001) oder einer PUVA-Therapie (Wackernagel et al., 2007) wurden beschrieben, sind jedoch meist nicht ausreichend wirksam oder haben ein breites Nebenwirkungsprofil (Cribier et al., 1998; Kunte et al., 2005). So wurden bei Thalidomid neben Teratogenität eine periphere Polyneuropathie (Dereure et al., 1996) oder bei Ciclosporin auftretende Nierenschäden beobachtet (Cribier et al., 1998). Bei der systemischen PUVA-Therapie beobachtete man ebenfalls Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl sowie eine mögliche Verschlechterung des Hautbefundes mit Blasenbildung (Kuramoto et al., 2000; Kolb-Mäurer et al., 2003). Azathioprin kann zu einer Veränderung des Blutbildes in Form einer Leukopenie führen (Lozada-Nur und Miranda, 1997). Retinoide (z.B. Acitretin) können Leberschäden verursachen und teratogen wirken (McDonald, 1997).

Äußerst therapieresistent sind vor allem erosive Formen der Schleimhaut des Lichen planus (Moyal-Barracco und Edwards, 2004). Topische Glukokortikoide sind in den Therapieempfehlungen des „4th World Workshop on Oral Medicine“ Mittel der ersten Wahl bei der Therapie des oralen Lichen planus (Al-Hashimi et al., 2007). Die klinischen Studienergebnisse zeigen aber auch, dass topische Glukokortikoide nicht immer wirksam sind (Thongprasom et al., 1992; Eisen, 1993; Voûte et al., 1993). Dies bezieht sich zum einen auf jene Patienten, bei denen keine Besserung erreicht werden

konnte, und zum anderen auf solche, bei denen nur eine partielle Remission erzielt wurde (Thongprasom et al., 1992; Eisen, 1993; Voûte et al., 1993).

Auch Clobetasolpropionat, ein Klasse-IV-Glukokortikoid, wurde in einer Studie an insgesamt 24 Patienten mit Läsionen der Mundschleimhaut unterschiedlicher Genese eingesetzt. 9 Patienten dieser Gruppe waren an einem oralen Lichen planus erkrankt, wobei bei 22 % dieser Patienten (n = 2) keine Remission und bei 22 % der Patienten (n = 2) nur eine teilweise Remission im Mittel von 6,5 Monaten (Follow-up 3–9 Monate) erreicht werden konnte (Lozada-Nur et al., 1991).

Eine weitere Studie zu Clobetasolpropionat, in der zwei Rezepturen für Clobetasol-17-propionat miteinander verglichen wurden, ergab, dass bei 17,6 % (3/17) der Patienten der neuen Rezeptur (= Gruppe A) und bei 14,3 % (4/28) der Patienten mit konventioneller Rezeptur (= Gruppe B) kein ausreichendes Ansprechen des oralen Lichen planus nach einer Therapiedauer von 2 Monaten erreicht werden konnte. Im ersten Monat (1. Zyklus) wurden die Läsionen zweimal täglich behandelt. Im Folgemonat (2. Zyklus) wurde dies auf einmal täglich reduziert. Die Auswertung erfolgte 5 Monate nach dem 2. Zyklus. Eine komplette Remission konnte für Gruppe A bei nur 70,6 % (12/17 Patienten) und bei Gruppe B bei nur 67,9 % (19/28 Patienten) erreicht werden. Eine partielle Remission zeigte sich bei 11,8 % (2/17 Patienten) der Gruppe A und bei 17,9 % (5/28 Patienten) der Gruppe B. Im Vergleich beider Präparate war die Schmerzreduktion bei Gruppe A schwach signifikant höher als bei Gruppe B. Dies lässt erkennen, dass in einer mehr oder minder großen Teilgruppe von Patienten mit oralem Lichen planus kein vollständiges Ansprechen der topischen Glukokortikoide erreicht werden konnte (Campisi et al., 2004).

Bei einer Vielzahl der Patienten mit oralem Lichen planus verläuft dieser beschwerdefrei und wird meist als Zufallsdiagnose bei einer zahnärztlichen Kontrolluntersuchung entdeckt (Krause und Remmerbach, 2010). Vor allem die retikulären oder plaqueförmigen Läsionen stellen sich meist unauffällig dar und bedürfen keiner symptomatischen Therapie (Krause und Remmerbach, 2010). Dagegen leiden Patienten mit erosiven, atrophischen oder bullösen Formen vermehrt an erheblichen Einschränkungen (Scully und El-Kom, 1985). Etwa 65 % der Patienten mit erosivem oralem Lichen planus äußern Beschwerden in Form von Brennen und Schmerzen

(Scully und El-Kom, 1985). Vor allem die Erosionen können äußerst schmerzhaft sein und die Lebensqualität des Patienten massiv beeinträchtigen (Moyal-Barraco und Edwards, 2004). Beim erosiven Befall der Mundschleimhaut kann bereits die Nahrungsaufnahme, besonders bei heißen oder scharfen Speisen, oder auch das Zähneputzen große Probleme bereiten (Lozada-Nur und Miranda, 1997). Ist die Genitalschleimhaut ebenfalls erosiv betroffen, kann dies Schmerzen vor allem bei sexuellem Kontakt, insbesondere beim weiblichen Geschlecht, bereiten (Moyal-Barraco und Edwards, 2004). Über diese Komplikationen berichteten auch 26 (93 %) unserer 28 oralen Lichen-planus-Patienten mit erosivem Befall der Mundschleimhaut, darunter auch 7 weibliche Patienten von 15 Patienten mit zusätzlichem erosivem Befall der Genitalschleimhaut.

5.3.1 Intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie in der Dermatologie

In der Dermatologie wurde die intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie zu Anfang erfolgreich vor allem bei Pemphigus vulgaris eingesetzt (Lever, 1964; Pasricha und Gupta, 1984; Pasricha und Seetharam, 1989). In einer retrospektiven Fallkontrollstudie an 6 Patienten mit Pemphigus vulgaris zeigte die intravenöse Hochdosistherapie einen deutlichen Therapievorteil gegenüber der oralen Glukokortikoidtherapie hinsichtlich der Langzeitergebnisse (Werth, 1996). Bei 4 von 6 Patienten konnte mit der Hochdosis-Glukokortikoidtherapie eine stabile Remission erreicht werden, während bei den übrigen 6 Kontrollpatienten mit oraler Glukokortikoidtherapie in keinem Fall eine Langzeitremission beobachtet wurde (Werth, 1996). Ebenfalls berichtet wurde über den erfolgreichen Einsatz der intravenösen Dexamethason-Hochdosistherapie, auch in Kombination mit oraler Einnahme von Cyclophosphamid. Dies entspricht einer Dexamethason-Cyclophosphamid-Pulstherapie (= DCP), die vorwiegend bei Pemphigus-vulgaris-Patienten eingesetzt wurde (Pasricha und Gupta, 1984; Pasricha und Seetharam, 1989; Pasricha und Das, 1992; Appelhans et al., 1993).

Die Autoren Pasricha und Das berichteten 1992 über den erfolgreichen Einsatz der DCP in 5 Fallvorstellungen bei Pemphigus-vulgaris-Patienten. Diese erhielten monatlich 100 mg Dexamethason i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen sowie einmalig

500 mg Cyclophosphamid i.v. per infusionem. Zwischen den Zyklen nahmen die Patienten 50 mg Cyclophosphamid p.o./d ein. Falls erforderlich, wurden intermittierend zusätzlich orale Kortikosteroide verabreicht. Bei allen 5 Patienten war ein Rückgang der Hautläsionen nach 14 bis 48 Zyklen zu verzeichnen. Nachfolgend befanden sich alle 5 Patienten innerhalb von 4 bis 9 Jahren in kompletter Remission. Nach Absetzen der oralen Medikation blieben die Patienten im Nachbeobachtungszeitraum von 2 bis 7 Jahren erscheinungsfrei (Pasricha und Das, 1992).

Ebenfalls berichteten Appelhans et al. 1993 über die DCP bei 20 Patienten mit blasenbildenden Autoimmundermatosen wie Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid, vernarbendes Schleimhautpemphigoid und Pemphigus foliaceus. Hierbei erfolgten die Zyklen im Abstand von 14 Tagen, nach Befundbesserung in größeren Intervallen von bis zu 10 Wochen. Nach 6 Monaten zeigte sich in 13 Fällen eine vollständige Remission und bei 4 Patienten eine Befundbesserung. Bei 3 Patienten war kein Ansprechen eingetreten, wonach die Behandlung geändert wurde. Nach 24 Monaten waren 7 Patienten ohne weitere Medikation erscheinungsfrei, 4 Patienten waren unter oraler Cyclophosphamid-Erhaltungstherapie rezidivfrei und 6 Patienten mussten aufgrund von Rezidiven intravenös weiterbehandelt werden. Aufgetretene Nebenwirkungen waren gut behandelbar und nach Abschluss der Therapie voll reversibel. Typische Langzeitnebenwirkungen von Kortikosteroiden und Cyclophosphamid wurden nicht gesehen (Appelhans et al., 1993).

Später wurde auch über den Einsatz der DCP bei Erkrankungen wie der progressiven multifokalen Alopezia areata, Pyoderma gangraenosum, systemischem Lupus erythematodes, Sklerodermie, Dermatomyositis, Morbus Reiter oder der Vitiligo berichtet (Reinhold und Buttgereit, 2000; Pasricha, 2003; Ramam, 2003).

Mittlerweile hat die intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie auch Zuspruch auf dem übrigen Gebiet der Dermatologie gefunden, um erfolgreich auch papulöse Erkrankungen, wie therapieresistente Formen des Lichen planus, zu behandeln (Reinhold und Buttgereit, 2000). Erstmals wurde über die intravenöse Hochdosis-Glukokortikoidtherapie 1982 von Snyder et al. berichtet. Bei einem Patienten mit therapierefraktärem Lichen planus exanthematicus an Abdomen, Extremitäten, Geschlecht und Kopfhaut konnte durch eine Behandlung mit 1000 mg

Methylprednisolon i.v./d mittels 3 Zyklen eine deutliche und langfristige Remission der Erkrankung auch noch im Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten erzielt werden (Snyder et al., 1982).

Weiterhin berichteten Mittal et al. 1998 über die intravenöse Steroidpulstherapie mit Dexamethason bei einer 50-jährigen Patientin mit generalisiertem Lichen planus, der erstmals 7 Jahre zuvor aufgetreten war und im letzten Jahr eine fulminante Exazerbation aufgewiesen hatte. Nach erfolgloser Therapie mit topischen und hochdosierten oralen Steroiden wurden 2 Zyklen der Dexamethason-Pulstherapie (50 mg i.v./d) durchgeführt. Bereits nach einer Woche begannen die ersten Läsionen abzuheilen und der Juckreiz war bis zu 90 % rückläufig. Nach 3 Wochen zeigten sich vereinzelt erneute Lichen-planus-Papeln. Daraufhin erfolgte die Gabe eines erneuten Stoßes von 50 mg Dexamethason i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Nach 4 Monaten zeigten die Hautveränderungen immer noch komplette Remission (Mittal et al., 1998).

Auch bei einem Patienten mit großflächigem erosiven perianalen Lichen planus konnten mittels 3 Zykeln der Dexamethason-Pulstherapie (100 mg Dexamethason i.v./d) und fortlaufender Lokalbehandlung mit Antiseptika große perianale Erosionen zur Abheilung gebracht werden. In einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren und 3 Monaten blieb es bei einer kompletten Remission des perianalen Befundes. Nebenwirkungen wie Anstieg der Blutglucose bis 190 mg/dl und Augennendruckerrhöhung bis 21 mmHg normalisierten sich nach Abschluss der Behandlung (Weyandt et al., 2007).

Ebenfalls berichtet wurde über einen Patienten mit Lichen planus pemphigoides am gesamten Integument sowie am Hand- und Fußrücken, bei dem eine Vortherapie mit Bade-PUVA zur Verschlechterung und zu einer Zunahme der Blasenbildung führte. Erst die Kombination des Retinoids Acitretin (Neotigason®) 50 mg/d oral mit dem pulsweise verabreichten intravenösen Dexamethason (6 Zyklen mit 100 mg Dexamethason i.v./d) führte zum vollständigen Sistieren der Blasenbildung und zur deutlichen Besserung der Lichen-planus-Läsionen. Unter weiterer Einnahme von niedrig dosiertem Acitretin zeigte der Patient nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren immer noch einen deutlich gebesserten Hautbefund mit gelegentlichem Auftreten von juckenden Papeln, aber keine neuen Blasen. Der Patient blieb

nebenwirkungsfrei (Kolb-Mäurer et al., 2003).

2007 wurde über einen 53-jährigen Patienten mit Lichen amyloidosis berichtet, dessen Hautveränderungen nach 9 Zyklen einer Dexamethason-Cyclophosphamid-Pulstherapie komplett abheilten und dessen Hautbefund auch 30 Monate nach Absetzen der Behandlung erscheinungsfrei blieb (Gupta und Gupta, 2007).

Eine retrospektive Studie an 7 Patienten mit Lichen sclerosus extragenital führten Kreuter et al. 2009 durch. Diese Studie bewertete die Wirksamkeit der Hochdosis-Glukokortikoidtherapie (1000 mg Methylprednisolon i.v.) in Kombination mit niedrig dosiertem Methotrexat (15 mg/Wo p.o.) über 6 Monate. Darin kam es bei 6 Patienten zu einer Verbesserung der Hautläsionen innerhalb von 6 Zyklen der Pulstherapie. Ein Patient wurde mit 10 Zyklen der Pulstherapie behandelt, da der Hautbefund auf die Behandlung verzögert ansprach. Bei allen 7 Patienten kam es zu einer Verbesserung der Hautläsionen nach der Behandlung. Bei 2 Patienten kam es zu einer fortlaufenden Verbesserung innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten, die übrigen Läsionen der restlichen 5 Patienten blieben unverändert. Zu einem Rückfall der Hautveränderungen kam es innerhalb dieser Nachbeobachtungszeit bei keinem Patienten (Kreuter et al., 2009).

In den o. g. Einzelfallberichten der intravenösen Hochdosis-Glukokortikoidtherapie konnten stabile Remissionen bei Lichen-planus-Erkrankungen im Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten bis 3 Jahren nach Behandlung erreicht werden (Überblick siehe Tabelle 22). In allen 6 Berichten war ein 100-prozentiges Ansprechen auf die Pulstherapie zu verzeichnen, wobei eine Abheilung in 4 Fallberichten (67 %) erreicht werden konnte. Allen Berichten fehlt es jedoch an langfristigen Nachfolgeuntersuchungen oder einem vielzähligen Patientenpool. Die o. g. Therapieformen wurden nur an einzelnen Patienten oder kleinen Patientengruppen getestet. Folglich sollten Studien mit Langzeitbetrachtung der Therapiewirkung durchgeführt werden, um ein adäquates Behandlungskonzept für den Lichen planus entwickeln zu können.

Tabelle 22: Berichte zur intravenösen Hochdosis-Glukokortikoidtherapie bei Lichenplanus-Formen und anderen Lichen-Erkrankungen in der Literatur

Autor	n/ A/ G	Form des LP	Therapieform	Anzahl Zyklen	parallele interne Medikation	Follow-up (Mo)	Ergebnis
Snyder et al. 1982	1/ 70/ m	LP exanthematicus	1000 mg MP i.v./d	3	keine	6	Abheilung
Mittal et al. 1998	1/ 50/ w	LP generalisatus	50 mg DM i.v./d	3	keine	4	Abheilung
Kolb-Mäurer et al. 2003	1/ 49/ m	LP pemphigoides	100 mg DM i.v./d	6	Acitretin 30–50 mg p.o./d Prednisolon p.o. ausschleichend	36	deutliche Remission (weiterhin Einnahme von Acitretin 10–25 mg/d i.W.)
Weyandt et al. 2007	1/ 70/ m	LP erosivus perianalis	100 mg DM i.v./d	3	keine	27	Abheilung
Gupta et Gupta 2007	1/ 53/ m	Lichen amyloidosus	100 mg DM i.v./d	9	initial CP 500 mg i.v. (CP 50 mg p.o./d)	30	Abheilung
Kreuter et al. 2009	7/ 60–80/ w=6 m=1	Lichen sclerosus extragenital	1000 mg MP i.v./d	6 (n = 6) 10 (n = 1)	MTX 15 mg p.o./d	3	deutliche Remission

n = Anzahl der Patienten, A = Alter, G = Geschlecht, w = weiblich, m = männlich, LP = Lichen planus, MP = Methylprednisolon, DM = Dexamethason, CP = Cyclophosphamid, MTX = Methotrexat, mg/d = Milligramm pro Tag i.v. = intravenös, p.o. = per os, i.W. = im Wechsel, Mo = Monate

In unserer Auswertung von 62 Patienten nach Abheilung bzw. nach 3 Zyklen kam es ebenfalls nach Therapieende bei 87 % zu einem gebesserten Hautbefund und bei 3 % zu einer kompletten Remission (siehe Tabelle 16). 13 Patienten erhielten ebenfalls mehr als 3 Zyklen, um den Hautbefund stabil zu halten oder weiterhin zu verbessern. Die in unserer Erhebung retrospektiv untersuchte, intravenöse Dexamethason-Pulstherapie erwies sich auch bei hartnäckigem und schwerem oralem Lichen planus als sehr gut wirksam, mit Ansprechraten von 96 % des oralen Lichen planus, 70 % des Lichen planus follicularis und 100 % der übrigen Lichen-planus-Formen unserer

Erhebung (siehe Tabelle 21). Die durchschnittliche Gesamterfolgsquote nach Abheilung bzw. nach 3 Zyklen der Dexamethason-Pulstherapie beträgt somit 94 %. Nebenwirkungen äußerten sich in der Studie von Kreuter bei jeweils 3 Patienten in Kopfschmerzen und Übelkeit und bei einem Patienten in erhöhten Leberwerten, die sich bei allen Patienten nach der Behandlung normalisierten (Kreuter et al., 2009). Die geringen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 18) in unserer Patientengruppe normalisierten sich während oder nach Abschluss der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie bis auf den Katarakt geringer Trübung vollständig.

5.3.2 Nachuntersuchung

Da der Lichen planus durch Phasen der Inaktivität und Exazerbation gekennzeichnet ist und eine Weiterbehandlung einzelner Patienten mit topischen oder systemischen Therapeutika nach der Pulstherapie fortgeführt wurde, ist eine Bewertung der Effektivität der Pulstherapie im Nachbeobachtungszeitraum und im aktuellen Hautbefund nur mit Vorbehalt möglich. Insgesamt wurden 50 Patienten therapeutisch nachbehandelt, von denen 4 Patienten unter weiterer Therapie beschwerdefrei blieben, was zu dem Schluss führt, dass die Ansprechrate auf die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie sowohl im Nachbeobachtungszeitraum als auch im aktuellen Hautbefund nachgelassen hat, obwohl die Abheilungsrate von 5 % auf 24 % gestiegen ist. In unserem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 34 Monaten \pm 41 Monaten (Median 18 Monate) bei 62 Patienten konnte eine Ansprechrate von 66 % (n = 44), d.h. 24 % Abheilung und 42 % gebesserter Hautbefund unter Berücksichtigung weiterer Therapien im Nachbeobachtungszeitraum ermittelt werden. Im Follow-up konnte somit immer noch eine durchschnittliche Gesamterfolgsquote von 79 % verifiziert werden.

5.3.3 Aktueller Hautbefund

Der aktuelle Hautzustand wurde nach einem Zeitraum von durchschnittlich 6,8 Jahren (Median 7,6 Jahre) im März 2009 ermittelt. Bei 27 Patienten kam es zu einer Verschlechterung des Hautbefundes nach durchschnittlich $6,3 \pm 3,4$ Jahren (Median 7,6 Jahre). 31 Patienten werden therapeutisch weiterbehandelt, von denen 6 Patienten unter

weiterer Therapie beschwerdefrei geblieben sind. 13 Patienten lehnten trotz Lichen-planus-Effloreszenzen eine weitere Behandlung ab. Insgesamt konnte über den beobachteten Zeitraum eine Ansprechrate von 53 % (n = 33), d.h. 39 % Abheilung und 15 % gebesserter Hautbefund unter Berücksichtigung weiterer Therapien ermittelt werden. In der Literatur ließen sich keine vergleichbaren Studien mit ähnlichen Nachbeobachtungszeiträumen finden.

5.4 Weitere Therapieoptionen beim Lichen planus

5.4.1 Dexamethason in anderer Applikationsform

Publiziert wurde auch die erfolgreiche intraläsionale Applikation von Dexamethason bei einem Patienten mit oralem Lichen planus. Dabei wurde einem Patient mit oralem Lichen planus einmal wöchentlich Dexamethason-Natrium-Phosphat in die betroffenen Läsionen injiziert. Die Injektionen wurden weitere 11 Wochen fortgeführt. Anschließend wurde ein 4-monatiges Follow-up durchgeführt. Der Patient klagte infolge der Anwendungen über eine deutliche Schleimhautatrophie und Injektionsschmerzen. Der therapeutische Effekt konnte bereits nach einer Woche erfasst werden, indem die Läsionen sich verbessert darstellten. Nach 6 Wochen begannen die Remissionen erkennbar zu werden. Weitere 6 Wochen nach der letzten Injektion waren alle Läsionen komplett abgeheilt (Randell und Cohen, 1974).

M. Huber ließ seine Patienten 2 Minuten lang den Mund mit Dexamethason spülen. Die Patienten profitierten von diesen Anwendungen durch eine gesteigerte orale Befindlichkeit und eine Reduktion der Läsionen (Huber M., 2004).

Lozada-Nur und Miranda empfehlen ebenfalls, Dexamethason als Mundspülung 4-mal täglich über 3 Minuten anzuwenden. Diese Empfehlung gilt allerdings nur dann als erfolgreich gegen Rezidive, wenn die Therapie engmaschig fortgesetzt wird (Lozada-Nur und Miranda, 1997). Nebenwirkungen können Ausdünnung der Schleimhaut, Brennen, Candida-Superinfektion, periorale Dermatitis und Cushing-Syndrom sein (Lozada-Nur und Miranda, 1997).

Rhodus et al. berichteten 2006 über 13 Patienten mit oralem Lichen planus, die 6 Wochen lang über 3 Minuten täglich 5 ml einer 0,1-prozentigen Dexamethason-Mundspülung angewendet hatten (Rhodus et al., 2006). Obwohl die Ätiologie und der Wirkungsmechanismus der oralen Lichen-planus-Pathogenese noch nicht vollständig aufgeklärt sind, haben verschiedene Beweisführungen gezeigt, dass vor allem die Aktivierung und Ausschüttung von NF-kB-abhängigen Zytokinen eine wichtige Rolle in Exazerbation und Fortführung des oralen Lichen planus spielen (Sugerman et al., 2002). Als Ergebnis der Dexamethasontherapie mittels Mundspülung waren die Zytokine TNF- α , Interleukin 1, Interleukin 6 und Interleukin 8 im Speichel ebenso gesunken wie die subjektiven Beschwerden der Patienten (Rhodus et al., 2006).

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden 2 Patientengruppen mit oralem Lichen planus unter Anwendung zweier topischer Medikamente miteinander verglichen. Die erste Patientengruppe (n = 33) verwendete eine Woche lang topisches Thalidomid, die andere (n = 30) eine Woche lang topisches Dexamethason. Beide Patientengruppen zeigten nach dieser Woche in gleichem Ausmaß eine signifikante Reduktion der erosiven Mundschleimhautläsionen. Nach einem Monat kam es bei 24 Patienten (73 %) der Thalidomid-Gruppe und bei 22 Patienten (73 %) der Dexamethason-Gruppe zur kompletten Abheilung der Läsionen. In einem Nachbeobachtungszeitraum von einem Monat, 3 Monaten und einem Jahr kam es weder in der Thalidomid- noch in der Dexamethason-Gruppe zu nennenswerten Nebenwirkungen (Wu et al., 2010). Somit scheint der schnelle Eintritt der Wirkung und deren Aufrechterhaltung sowohl bei Thalidomid als auch bei Dexamethason in der topischen Applikation an der Schleimhaut in gleicher Weise zuzutreffen (Wu et al., 2010).

5.4.2 Calcineurininhibitoren

Weitere Therapieoptionen, einen Lichen planus, vor allem den der Schleimhäute, zu behandeln, sind z.B. topische Calcineurininhibitoren (Lozada-Nur und Miranda, 1997; Manousaridis et al., 2013). Zu den Calcineurininhibitoren gehören Ciclosporin A und die beiden neueren Wirkstoffe Tacrolimus und Pimecrolimus (Lozada-Nur und Miranda, 1997). Durch Bindung an denselben intrazellulären Rezeptor (Makrophilin-

12) mit unterschiedlicher Affinität wird die Phosphatase Calcineurin gehemmt (Scheer et al., 2006). Daraus folgt die Blockierung der Synthese von inflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin-2 und Interleukin-4, Interferon- γ und TNF- α , sowie die Hemmung der Proliferation aktivierter T-Lymphozyten (Scheer et al., 2006).

Beide Calcineurininhibitorgruppen wirken somit antiinflammatorisch und immunsuppressiv, wenn auch mit unterschiedlichen Wirkmechanismen im Detail (Lozada-Nur und Miranda, 1997).

5.4.2.1 Tacrolimus

In einer Studie an 6 Patienten mit erosivem oralen Lichen planus wurde die 0,1-prozentige Tacrolimussalbe 2- bis 3-mal täglich über 3 Monate verwendet. Bereits nach einem Monat bemerkten die Patienten eine signifikante Verbesserung ihrer klinischen Befindlichkeiten. Nach Ablauf der dreimonatigen Therapie wiesen sämtliche Patienten merkliche Verbesserungen auf und eine deutliche Verminderung der Schmerzhaftigkeit der Läsionen. Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten (Morrison et al., 2004).

Ebenfalls berichtet wurde über einen Patienten mit Lichen follicularis, der zuerst wenig erfolgreich mit topischen Steroiden behandelt worden war (Blazek und Megahed, 2008). Nach Lokalthherapie mit Tacrolimus 0,1 % zeigte sich eine deutliche Verkleinerung der Läsionen binnen 4 Monaten, bis schließlich nach 9 Monaten topischer Therapie eine Abheilung erfolgte (Blazek und Megahed, 2008). Ein Follow-up nach Absetzen des Medikamentes wurde nicht durchgeführt, was aber von großem Interesse gewesen wäre, denn demgegenüber berichten Clark-Loeser und Latkowski über eine ungenügende Wirksamkeit von Tacrolimus bei Lichen follicularis (Clark-Loeser und Latkowski, 2005).

In einer klinischen Studie wurde bei 37 Patienten topisches Tacrolimus eingesetzt, um symptomatischen oralen Lichen planus zu bekämpfen. 89 % berichteten über symptomatische Verbesserung und 84 % über teilweise oder komplette Beseitigung der Läsionen. Im Durchschnitt berichten die Patienten nach einem Monat über deutliche Verbesserungen. 32 % der Patienten klagten über Nebenwirkungen wie Irritationen, Brennen, Juckreiz, Erythem oder Kribbeln. Nach Therapieende erlitten 13 % der Patienten ein Wiederaufflammen der Beschwerden (Byrd et al., 2004).

Es ist nicht unüblich, dass die Patienten nach Therapieende mit Tacrolimus Rückfälle erleiden; die Wirksamkeit wird entsprechend als temporär beschrieben (Olivier et al., 2002; Byrd et al., 2004; Dissemond et al., 2004; Esquivel-Pedraza et al., 2004).

Da zudem ein potenzielles Krebsrisiko bei der Verwendung von Tacrolimus bestehen soll, wird angeraten, das Medikament nicht unkritisch und eher als Mittel der zweiten Wahl anzuwenden (Mattsson et al., 2010). Daraus folgt die Anwendung in kleinstmöglicher Dosierung und dies auch nur über einen kurzen Zeitraum (Mattsson et al., 2010). Als häufigste Nebenwirkungen werden bei etwa 20 % der Patienten ein flüchtiges Brennen und Juckreiz genannt (Mattsson et al., 2010). Auch wird über eine Intoleranzreaktion auf Alkohol in 6–7 % der Fälle berichtet, bei der sich nach Konsum eine Vasodilatation an den behandelten Arealen einstellt, die nach kurzer Zeit (ca. 20 bis 30 Minuten) wieder abklingt (Milingou et al., 2004).

Becker et al. berichteten über eine 56-jährige Frau, bei der 0,1-prozentige Tacrolimussalbe auf einer Plaqueläche der Zunge angewandt wurde. Nach wenigen Wochen waren die meisten Läsionen zurückgegangen und die Patientin war beschwerdefrei. Nach Absetzen der Salbe kam es zu einem Wiederaufflammen der Symptome, so dass die Therapie erneut angewendet wurde. Nach etwa 3 Jahren unkontrollierter Anwendung der Salbe auf persistierenden Erosionen wurde mittels einer läsionalen Biopsie die Diagnose eines spinozellulären Karzinoms gestellt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Tacrolimus Neoplasie induzierende Stoffwechselverläufe, wie etwa MAPK und p53, beeinflussen kann (Becker et al., 2006).

5.4.2.2 Pimecrolimus

Beim oralen Lichen planus wurden bislang nur wenige Untersuchungen zur Behandlung mit Pimecrolimus 1 % beschrieben (Dissemond et al., 2004; Esquivel-Pedraza et al., 2004; Scheer et al., 2006). In 3 Fallbeschreibungen mit insgesamt 9 Patienten wurde in allen Fällen ein Rückgang sowohl der Entzündungssymptome wie Brennen und Rötung, als auch der klinisch nachweisbaren Schleimhautveränderungen festgestellt. Die Behandlungsdauer lag zwischen 3 Wochen und 14 Monaten. Jedoch

heilte bei keinem der Patienten der orale Lichen planus vollständig ab (Dissemond et al., 2004; Esquivel-Pedraza et al., 2004; Scheer et al., 2006).

Bei einer placebo-kontrollierten Studie wurde nach 4-wöchiger Pimecrolimus-Therapie zwar die Abnahme von erosiven und erythematösen Arealen festgestellt, aber auch eine Zunahme von retikulären Schleimhautveränderungen beobachtet (Swift et al., 2005). Eine Erklärung für diese Beobachtung könnte sein, dass durch die lokale Wirkung auf die T-Zellen die Entzündungsaktivität abnimmt und die hyperkeratotischen Anteile des oralen Lichen planus bestehen bleiben (Scheer et al., 2006). Die subjektiven Beschwerden der Patienten konnten jedoch deutlich gebessert werden (Swift et al., 2005). Bei längerfristiger Therapie mit Pimecrolimus soll aufgrund der verminderten zellvermittelten Immunität die Gefahr von Infektionen z.B. mit Herpes-simplex-Viren steigen (Scheer et al., 2006).

In einer weiteren Studie an 12 Patienten wurde die 1-prozentige Pimecrolimus-Creme mit einem Placebo verglichen, indem die Patienten entweder 2-mal pro Tag Pimecrolimus oder das Placebopräparat auftrugen. Dies geschah für die Dauer von 4 Wochen. Die Pimecrolimus-Creme wurde gut vertragen, es trat lediglich ein leichtes Brennen auf. Alle 6 Empfänger von Pimecrolimus beschrieben zunächst deutliche Verbesserungen ihrer Beschwerden, um dann aber einen Monat nach Therapieende rückfällig zu werden (Passeron et al., 2007).

Auch in einer anderen Studie an 8 Patienten mit oralem Lichen planus und Behandlung mit Tacrolimus war nach 6 Monaten ein behandlungsbedürftiges Rezidiv nachweisbar (Olivier et al., 2002). Die Autoren raten dazu, Langzeitverabreichungen in weiterführenden Studien zu untersuchen, um eine vollständige Remission nachweisen zu können (Olivier et al., 2002; Passeron et al., 2007).

5.4.2.3 Ciclosporin

In einem Versuch mit 16 oralen Lichen-planus-Patienten wurden 5 ml topisches Ciclosporin 3-mal täglich als Mundspülung in Anwendung gebracht. Nach 8 Wochen konnte eine deutliche Verbesserung der Erytheme, Erosionen, Schmerzhaftigkeit und Retikulation beobachtet werden. Es gab keine systemischen Nebenwirkungen.

Zusammenfassend konnte die Berechtigung topischer Ciclosporin-Mundspülung zur Behandlung des oralen Lichen planus belegt werden (Eisen et al., 1990).

Über die erfolgreiche Therapie mit topischem Ciclosporin bei einem Patienten mit schwer ulzeriertem Lichen planus beidseits plantar, welcher nach 3-monatiger Anwendung vollständig abheilte, wurde berichtet (Renner et al., 2008). Andererseits wurden bei einer Patientin mit schwerem ulzerierten plantaren Lichen planus ebenfalls sowohl Ciclosporin, Tacrolimus 0,1 %, Acitretin, topische und orale Glukokortikoide, Mycophenolatmophetil und PUVA-Therapie ohne Erfolg angewandt (Craythorne, 2010).

In einer Studie von Voute et al. 1994 wurde Ciclosporin 0,025 % als Paste zur Therapie kortikosteroidresistenter Patienten benutzt. Die Patienten litten alle an symptomatischem und hartnäckigem oralen Lichen planus. Die Medikation wurde 4-mal täglich angewandt. Bei einigen Patienten kam es zu Verbesserungen der Anzeichen und Beschwerden, genau so viele klagten über eine Verschlechterung der Symptome, keiner hatte eine komplette Abheilung. Nebenwirkungen traten keine auf. Daher raten die Autoren von diesem Therapieansatz ab (Voute et al., 1994).

In unserer Patientengruppe wurden ebenfalls alle Patienten erfolglos mit topischen Steroiden vorbehandelt, auch ergänzend mit topischen Calcineurininhibitoren Tacrolimus (n = 3) oder Pimecrolimus (n = 1). Auch wurden topische Steroide mit UV-Therapie (n = 5) oder Bade-PUVA (n = 3) ohne Erfolg ergänzt. Ebenfalls erfolglose Vortherapien erfolgten mit systemischen Low-Dose-Steroiden (n = 9), mit Dapson (n = 6) oder mit Acitretin (n = 6). Da sich durch diese Vortherapien kein zufriedenstellender Hautbefund entwickelte, wurde die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie eingeleitet.

5.4.3 Biologics

Seit 2004 kommen auch Biologics in der Dermatologie zum Einsatz. Vorwiegend setzt man diese erfolgreich bei der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis ein. Die aktuell verfügbaren Biologics sind Zytokinantagonisten, die entweder den Tumornekrosefaktor α (TNF- α) oder die Interleukine-12 und -23 neutralisieren. Wichtig ist die Kenntnis der Nebenwirkungen, denn Hauptrisiko der Biologics sind schwer verlaufende, atypische und potenziell letale Infektionen (Prinz,

2010).

Es wurde über einen Patienten mit oralem Lichen planus berichtet, bei dem trotz Vortherapie mit Tacrolimus und Azathioprin keine Remission erreicht werden konnte. Erst die Gabe von 25 mg Etanercept subkutan bewirkte einen signifikanten Rückgang der Symptome bereits nach 2 Wochen. Die klinische Verbesserung wurde nach 4 Wochen sichtbar. Eine Keratinisierung erodierter Schleimhautareale trat ein. Nach 10 Wochen wurde Etanercept aus Kostengründen abgesetzt. 2 Wochen später traten die Symptome erneut auf, und nach 5 Wochen wurden systemische Kortikosteroide eingeleitet (Yarom et al., 2007). Da Etanercept laut den Autoren gut tolerierbar ist, sollten weitere Versuchsreihen durchgeführt werden (Yarom et al., 2007).

Über eine erfolgreiche Therapie mit Etanercept bei einer 53-jährigen Patientin berichteten Irla et al. 2010. Bei der Patientin war der Lichen planus jedoch ausschließlich auf Finger- und Fußnägel beschränkt. Die Onychodystrophie besserte sich innerhalb von 6–9 Monaten um ein Vielfaches. Es scheint also, dass die Etanercept-Therapie erfolgreich ist, zumindest bei der Behandlung des auf die Nägel beschränkten Lichen planus (Irla et al., 2010).

Als Nebenwirkung wird in der Literatur auch ein durch Biologics (vor allem Etanercept und Infliximab) getriggert Lichen planus beschrieben (Vergara et al., 2002; Battistella et al., 2007; Garcovich et al., 2008; Irla et al., 2010; Musumeci et al., 2010). Grund dafür scheint die paradoxe Induktion der TNF-alpha-Blockade zu sein (Vergara et al., 2002; Battistella et al., 2007; Garcovich et al., 2008; Irla et al., 2010; Musumeci et al., 2010). So wurde von einem 24-jährigen Mann mit schwerer Psoriasis vulgaris berichtet, der 8 Monate nach einer Etanercept-Therapie einen Lichen planus entwickelte (Musumeci et al., 2010). Auch wurde ein Etanercept-getriggert Ausbruch von lichenoiden Papeln nach einer 4-monatigen Gabe von Etanercept bei einer 38-jährigen Patientin mit rheumatoider Arthritis vermutet (Battistella et al., 2007). Nach Absetzen des Biologics kam es unter Betamethason zur vollständigen Remission der Läsionen (Battistella et al., 2007). Ebenfalls berichtet wurde, dass bei einer Patientin mit Psoriasisarthritis 12 Wochen nach Beginn einer Etanercept-Therapie Lichen-planus-Effloreszenzen auftraten (Garcovich et al., 2008). Des Weiteren wurde über einen durch Infliximab getriggerten Lichen planus bei einem Patienten mit Spondylitis ankylosans berichtet, und 3 weitere Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigten

Läsionen im Sinne eines Erythema exsudativum multiforme (Vergara et al, 2002).

Aber auch über die erfolgreiche Therapie nicht mit Etanercept, sondern mit Efalizumab, einem CD11a-(LFA-1)-Blocker, bei einer 54-jährigen Patientin mit oralem Lichen planus wurde berichtet (Cheng und Mann, 2006). Durch Hemmung der T-Lymphozyten, die auch in der Pathogenese des Lichen planus eine Rolle spielen, kommt es zu deren verminderten Aktivität und damit zu einer geringeren pathologischen Entwicklung. Drei Wochen nach Beendigung des erfolglosen Therapieansatzes mit Prednisolon und Tacrolimus erhielt die Patientin eine initiale Dosis Efalizumab von 0,7 mg/kg/KG, gefolgt von einer wöchentlichen Dosis von 1 mg/kg/KG. Nach 5 Wochen zeigten sich die oralen Erosionen stark verbessert und nach 10 Wochen lag die Remission bei 75 %. Auch die Läsionen der kutanen Bereiche zeigten sich deutlich verbessert, die affektierten Areale erfuhren jedoch eine Hyperpigmentation. Minimale Nebenwirkungen wurden gut toleriert. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Erfolg ermutigend sei, doch sollten weitere, auch doppelblinde und kontrollierte Studien nachfolgen, um den Erfolg zu bestätigen oder zu widerlegen (Cheng und Mann, 2006).

Später wurde Efalizumab jedoch aufgrund von Sicherheitsbedenken vom Markt genommen (Kou Ho et Hantash, 2012).

In einem Case Report von Chao TJ 2009 wurde über eine 52-jährige Patientin mit lichenoiden Papeln an Extremitäten sowie oralen und vaginale Läsionen berichtet. Trotz Vortherapien mit intramuskulär und oral applizierten systemischen Steroiden sowie mit Methotrexat, Acitretin, Isotretinoin, betamethasonhaltigen Suspensionen, Triamcinolonacetonidpaste und trotz der Anwendung von anderen mittelpotenten topischen Steroiden kam es weiterhin zur Progredienz der Läsionen an Haut und Schleimhäuten. Erst durch die Gabe von Adalimumab alle 14 Tage wurde bereits nach der 2. Injektion eine Verbesserung der Läsionen bemerkt. In Woche 4 konnte eine 50-prozentige Remission festgestellt werden. Nach 8 Wochen war die Patientin kutan abgeheilt, einschließlich der Läsionen an der Mundschleimhaut. Nach Woche 22 konnte ebenfalls eine genitale Abheilung der Läsionen verzeichnet werden (Chao TJ, 2009).

5.4.4 Evidenzbasierte, systematische Übersichtsarbeiten zu topischen Therapie des Lichen planus

5.4.4.1 Übersichtsarbeit zur topischen Therapie des oralen Lichen planus

Die Auswertung von 28 randomisiert kontrollierten Studien unterschiedlicher Länder in einer Cochrane-Analyse von Thongprasom et al. aus dem Jahr 2011 über die topischen Therapiemöglichkeiten des oralen Lichen planus kam zu dem Ergebnis, dass trotz unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten und Kombinationen keine ausreichenden Beweise für die Wirksamkeit einer bestimmten topischen Therapie gefunden werden konnten. Hauptaugenmerk wurde dabei auf die Reduktion von Schmerzen und auf das Ansprechen der Hautveränderungen gelegt (Thongprasom et al., 2011). Die Gesamtanzahl der Patienten betrug 1204 mit einem Mittelwert von 43 Patienten pro Studie. Größtenteils handelte es sich um Studien, in denen topische Steroide und topische Calcineurininhibitoren zur Anwendung kamen. Die restlichen Studien befassten sich unter anderem mit Photochemotherapie, intraläsionaler Injektion von BCG, topischer Anwendung von Aloe vera, Hyaluronsäure, Portulak-Pflanze, Ignatiusbohne oder traditioneller chinesischer Medizin. Im Ganzen zeigte sich ein gutes Ansprechen des oralen Lichen planus auf topische Kortikosteroide, wobei keine Aussage darüber getroffen werden konnte, welches der Präparate hier überlegen war (Thongprasom et al., 2011).

Eine statistisch signifikante Reduktion der Schmerzen und eine Verbesserung der Hautveränderungen konnten lediglich in 2 Studien für topisches Aloe vera im Vergleich zum Placebo nachgewiesen werden (Choonhakarn et al., 2008; Salazar-Sanchez et al., 2012). Für die anderen Studien z.B. mit Calcineurininhibitoren gab es nur mangelnde Nachweise bezüglich der Schmerzreduktion (Thongprasom et al., 2011). Metaanalysen waren aufgrund der unterschiedlichen Kriterien und Variablen nicht möglich (Thongprasom et al., 2011). Zum Beispiel lieferte der Einsatz von topischem Ciclosporin nur eine schwache und unzuverlässige Aussage über die oben genannten Schwerpunkte (Eisen et al., 1990; Gaeta et al., 1994). Insgesamt wurde gezeigt, dass topische Kortikosteroide die First-Line-Medikation zur Behandlung des oralen Lichen planus sind, wobei es keinen Beweis dafür gibt, welches Steroid am

effektivsten eingesetzt werden konnte (Thongprasom et al., 2011).

5.4.4.2 Übersichtsarbeit zur topischen Therapie des erosiven Lichen planus

In der Cochrane-Analyse von Cheng et al. aus dem Jahr 2012 erfolgte die Auswertung von 15 randomisiert kontrollierten Studien über die topischen Therapiemöglichkeiten des erosiven Lichen planus mit einer Gesamtzahl von 473 Patienten. Größtenteils beschäftigten sich die Studien mit der Anwendung von topischen Steroiden und topischen Calcineurininhibitoren. Hierbei sollte insbesondere die Überlegenheit einer bestimmten topischen Therapie bei der Reduktion von Schmerzen und dem klinischen Ansprechen verifiziert werden (Cheng et al., 2012).

Zum Beispiel wurde in einer Studie mit 45 Patienten berichtet, dass 0,025-prozentiges Clobetasolpropionat als Liquid eine schwach signifikant höhere Fähigkeit zur Schmerzreduktion im Vergleich zur herkömmlichen Salbe besitzt (Campisi et al., 2004). Eine Arbeit von Yoke et al. aus dem Jahr 2006 mit einer Untergruppe von 11 Teilnehmern zeigte eine signifikant bessere Schmerzreduktion bei der Ciclosporin-Lösung im Vergleich zur 0,1-prozentigen Triamcinolonacetonid-Haftpaste (Yoke et al., 2006). In einer anderen Abhandlung mit 20 Patienten führte 1-prozentiges Pimecrolimus signifikant 7-mal mehr zu einer Befundverbesserung im Vergleich zum Placebo (Volz et al., 2008). Keine statistisch signifikanten Vorteile zeigten sich z.B. bei der Anwendung von topischem Tacrolimus (Radfar et al., 2008) oder Fluticason-Spray (Hegarty et al., 2002) in zwei separaten Studien zum einen mit 29 (Radfar et al., 2008) und zum anderen mit 44 Teilnehmern (Hegarty et al., 2002). Die Wirksamkeit von Aloe-vera-Gel, das 6-mal häufiger eine mindestens 50-prozentige Verbesserung der Schmerzsymptomatik im Vergleich zum Placebo zeigte, wurde in dieser Übersichtsarbeit ebenfalls genannt (Choonhakarn et al., 2008).

Aufgrund von abweichenden Definitionskriterien (z.B. Art, Ausmaß, Schweregrad des erosiven Lichen planus) und bewertenden Variablen sowie unterschiedlichen Messskalen war es nicht möglich, die einzelnen Studien miteinander zu vergleichen. Letztendlich ergaben sich erneut keine ausreichenden Beweise für die Überlegenheit einer bestimmten topischen Therapie, wobei topische Steroide weiterhin die First-Line-Therapie in der Behandlung des erosiven Lichen planus bleiben, obgleich ein führendes

Präparat bisher nicht gegeben ist (Cheng et al., 2012).

6. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie über den Zeitraum von Januar 1997 bis Januar 2009 wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Dexamethason-Pulstherapie untersucht. In dieser Zeit waren 64 Patienten aufgrund einer schweren und therapieresistenten Lichen-planus-Form an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg mit dieser Therapie behandelt worden. Die Auswertung umfasst demografische und klinische, aber auch labordiagnostische und therapeutische Daten, die retrospektiv erfasst, deskriptiv ausgewertet und deren Ergebnisse mit der Literatur verglichen wurden.

Die Indikation für eine intravenöse Dexamethason-Pulstherapie wurde gestellt, wenn sich bei schweren Lichen-planus-Formen kein Ansprechen auf topische Steroide oder andere Therapeutika zeigte. Die Therapiezyklen wurden stationär durchgeführt, um eine durchgehende Überwachung des Patienten zu gewährleisten und auftretende Komplikationen und Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und adäquat behandeln zu können.

Nach bis zu 3 Zyklen profitierten 56 Patienten (90 %) von der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie. Bei 13 Patienten waren mehr als 3 Zyklen notwendig, worunter es bei 12 Patienten zu einer deutlichen Befundverbesserung kam.

Die längste Behandlungsdauer bis zur vollständigen Remission betrug 7 Zyklen, die kürzeste 2 Zyklen. Ein sehr gutes Ansprechen zeigte sich bei Patienten mit oralem Lichen planus und Lichen planus exanthematicus.

In einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 18 Monaten profitierten 41 Patienten (66 %) von der Behandlung: 26 Patienten (42 %) wiesen einen gebesserten Hautbefund, 15 Patienten (24 %) eine vollständige Remission auf. Im Rahmen einer aktuellen telefonischen Rückfrage nach durchschnittlich 7,6 Jahren waren 24 Patienten (39 %) erscheinungsfrei und 9 Patienten (15 %) mit gebessertem Hautbefund.

Die besten Langzeitergebnisse zeigten sich beim Lichen planus exanthematicus. Am schlechtesten sprach der Lichen planus follicularis an.

Während der gesamten Therapiedauer trat bei keinem Patienten eine schwerwiegende Komplikation auf. Milde Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar und nach Abschluss der Therapie voll reversibel. Bei einem Patienten trat nach bereits abgeschlossener Therapie mit insgesamt 6 durchgeführten Zyklen ein *Cataracta incipiens* auf.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie für die Behandlung des schweren und therapieresistenten Lichen planus eine wirkungsvolle, nachhaltige Therapieoption ist. Aufgrund der geringen Nebenwirkungen stellt sie eine gute Alternative zu anderen Therapien dar. Eine Verlängerung der Behandlungsdauer über 3 Zyklen sollte individuell an das Ansprechen angepasst werden.

7. Literaturverzeichnis

Agrawal S, Garg VK, Joshi A, Agarwalla A, Sah SP. Lichen planus after HBV vaccination in a child: a case report from Nepal. *J Dermatol*. 2000 Sep;27(9):618-20.

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. Epub 2007 Jan 29.

Al-Khenaizan S, Al Mubarak L. Ulcerative lichen planus of the sole: excellent response to topical tacrolimus. *Int J Dermatol*. 2008 Jun;47(6):626-8.

Al-Khenaizan S. Lichen planus occurring after hepatitis B vaccination: a new case. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Oct;45(4):614-5.

Al-Mutairi N, Joshi A, Zaki A, Sharma AK, Nour-Eldin O. Acute generalized lichen planus treated with weekly betamethasone 5-mg oral mini-pulse therapy. *J Drugs Dermatol*. 2005 Mar-Apr;4(2):218-20.

Al-Mutairi N, Sharma AK, Osama NE, Joshi A, Ayman H. Isotopic cutaneous lichen planus possibly related to dental amalgam. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Apr;50(4):653-4.

Altman J, Perry HO. The variations and course of lichen planus. *Arch Dermatol*. 1961 Aug;84:179-91.

Alvarez Alvarez C, Mejjide Rico F, Rodríguez González L, Antón Badiola I, Zungri Telo E, Antonio Ortiz-Rey J. [Verrucous carcinoma of the penis arising from a lichen planus. A true preneoplastic lesion?]. *Actas Urol Esp*. 2006 Jan;30(1):90-2.

Appelhans M, Bonsmann G, Orge C, Bröcker EB. Dexamethason-Cyclophosphamid-Stoßtherapie bei blasenbildenden Autoimmundermatosen. *Hautarzt*. 1993 Mar;44(3):143-7.

Arisawa EA, Almeida JD, Carvalho YR, Cabral LA. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune disease: A 27-year study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Feb 1;13(2):E94-7.

Assouly P, Reygagne P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2009 Mar;28(1):3-10. Review.

Balasubramaniam P, Ogboli M, Moss C. Lichen planus in child. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:457-9

Bartholome B, Spies CM, Gaber T, Schuchmann S, Berki T, Kunkel D, Bienert M, Radbruch A, Burmester GR, Lauster R, Scheffold A, Buttgerit F. Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *FASEB J*. 2004 Jan;18(1):70-80.

Battistella M, Rivet J, Bachelez H, Lioté F. Lichen planus associated with etanercept. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158(1):188-90. Epub 2007 Oct 18.

Becker JC, Houben R, Vetter CS, Bröcker EB. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer*. 2006 Jan 11;6:7.

Beek D Van de, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004 Mar;4(3):139-43. Review.

Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amarù GS, De Cantis S, Maresi E. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an

interdisciplinary study. *Br J Dermatol.* 2006 Nov;155(5):994-8.

Bhattacharya M, Kaur I, Kumar B. Lichen planus: a clinical and epidemiological study. *J Dermatol.* 2000 Sep;27(9):576-82.

Bianchi L, Paro Vidolin A, Piemonte P, Carboni I, Chimenti S. Graham Little-Piccardi-Lassueur syndrome: effective treatment with cyclosporin A. *Clin Exp Dermatol.* 2001 Sep;26(6):518-20.

Bidarra M, Buchanan JA, Scully C, Moles DR, Porter SR. Oral lichen planus: a condition with more persistence and extra-oral involvement than suspected? *J Oral Pathol Med.* 2008 Nov;37(10):582-6.

Black MM. The pathogenesis of lichen planus. *Br Journal of Dermatology* 1972; 86: 302-5

Blazek C, Megahed M. Lichen planopilaris- Therapieerfolg mit Tacrolimus. *Der Hautarzt* 2008, Volume 59, Number 11, Pages 874-877

Bleicher PA, Dover JS, Arndt KA. Lichenoid dermatoses and related disorders. 1. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruptions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 20:288-92

Bonnekoh B, Kuhn A. [Squamous epithelial cancer in lichen ruber hypertrophicus--a case report with a review of the literature]. *Z Hautkr.* 1986 Mar 15;61(6):394-402.

Bouloc A, Vignon-Pennamen MD, Caux F, Teillac D, Wechsler J, Heller M, Lebbé C, Flageul B, Morel P, Dubertret L, Prost C. Lichen planus pemphigoides is a heterogeneous disease: a report of five cases studied by immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol.* 1998 Jun;138(6):972-80.

Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:593-619

Bornstein MM, Kalas L, Lemp S, Altermatt HJ, Rees TD, Buser D. Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. *Quintessence Int.* 2006 Apr;37(4):261-71.

Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M : *Dermatologie und Venerologie*. 4. Auflage, Springer, April 2005: 582-588

Bromwich M. Retrospective study of the progression of oral premalignant lesions to squamous cell carcinoma: a south wales experience. *J Otolaryngol* 2002; 31:150-156

Brown RS, Bottomley WK, Puente E, Lavigne GJ. A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1993 Feb;22(2):69-72.

Buttgereit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol.* 1999 Jul 15;58(2):363-8.

Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2004 Nov;50(11):3408-17.

Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum.* 1998 May;41(5):761-7.

Byrd JA, Davis MD, Bruce AJ, Drage LA, Rogers RS 3rd. Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol.* 2004 Dec;140(12):1508-12.

Campisi G, Giandalia G, De Caro V, Di Liberto C, Aricò P, Giannola LI (2004a). A new delivery system of clobetasol-17-propionate (lipid-loaded microspheres 0.025%) compared with a conventional formulation (lipophilic ointment in a hydrophilic phase 0.025%) in topical treatment of atrophic/erosive oral lichen planus. A Phase IV,

randomized, observerblinded, parallel group clinical trial. *Br J Dermatol* 2004;150: 984-990

Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, Conrotto D, Pentenero M, Broccoletti R. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis.* 2009 Apr;15(3):235-43. Epub 2009 Feb 16.

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

Carrozzo M, Uboldi de Capei M, Dametto E, Fasano ME, Arduino P, Broccoletti R, Vezza D, Rendine S, Curtoni ES, Gandolfo S. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol.* 2004 Jan;122(1):87-94.

Cevasco NC, Bergfeld WF, Remzi BK, de Knott HR. 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.

Chao TJ. Adalimumab in the management of cutaneous and oral lichen planus. *Cutis* 84(6), 325–328 (2009).

Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD008092.

Cheng A, Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol* 2006;142:680–682.

Chiang C, Sah D, Cho BK, Ochoa BE, Price VH. Hydroxychloroquine and lichen

planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Mar;62(3):387-92. Epub 2010 Jan 12.

Chiu TL, Jones RW. Multifocal Multicentric Squamous Cell Carcinomas Arising in Vulvovaginal Lichen Planus. *J Low Genit Tract Dis*. 2011 Mar 21.

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. *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):573-7. Epub 2007 Dec 17.

Ciaccio M, Rebora A. Lichen planus following HBV vaccination: a coincidence? *Br J Dermatol*. 1990 Mar;122(3):424.

Clark-Loeser L, Latkowski JA. Frontal fibrosing alopecia. *Dermatol Online J* 2005 30; 11(4): 6

Copeman PW, Tan RS, Timlin D, Samman PD. Familial lichen planus. Another disease or a distinct people? *Br J Dermatol*. 1978 May;98(5):573-7.

Craythorne E, MBChB, Department of Dermatology, London, United Kingdom; du Vivier A, MD, MBChB, Department of Dermatology, London, United Kingdom. Ulcerative plantar lichen planus treated with high dose intralesional corticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 62, Issue 3, Supplement 1, March 2010, Page AB135

Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol*. 1998 Dec;134(12):1521-30.

Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid E. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Dec;31(6):1070-2.

Dawn G, Holmes SC, Moffat D, Munro CS. Post-menopausal frontal fibrosing

alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jan;28(1):43-5.

De Boscher K, Van den Berghe W, Haegeman G. Mechanism of antiinflammatory action and immunosuppression by glucocorticoids: Negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 16-22.

Del Olmo JA, Pascual I, Bagán JV, Serra MA, Escudero A, Rodriguez F, Rodrigo JM. Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur J Oral Sci*. 2000 Oct;108(5):378-82.

Dereure O, Basset-Seguin N, Guilhou JJ. Erosive lichen planus: dramatic response to thalidomide. *Arch Dermatol*. 1996 Nov;132(11):1392-3.

Dissemond J, Schröter S, Franckson T, Herbig S, Goos M. Pimecrolimus in an adhesive ointment as a new treatment option for oral lichen planus. *Br J Dermatol*. 2004 Apr;150(4):782-4.

Du Castel M. Lichen corne:epitheliome. *Ann Dermatol Syphiligr* 1903; 4:412-413.

Du Vivier A, Phillips H, Hehir M. Applications of glucocorticosteroids. The effects of twice-daily vs once-every-other-day applications on mouse epidermal cell DNA synthesis. *Arch Dermatol*. 1982 May;118(5):305-8.

Dziurla R, Buttgereit F. Glucocorticoids in rheumatology. *Z Rheumatol* 2008, 67:583-592.

Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med*. 1990 Aug 2;323(5):290-4.

Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Feb;46(2):207-14.

Eisen D. The therapy of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4(2): 141 – 158.

Eisman S, Orteu CH. Recalcitrant erosive flexural lichen planus: successful treatment with a combination of thalidomide and 0.1% tacrolimus ointment. *Clin Exp Dermatol.* 2004 May;29(3):268-70.

Ellgehausen P, Elsner P, Burg G. Drug-induced lichen planus. *Clin Dermatol.* 1998 May-Jun;16(3):325-32.

Esquivel-Pedraza L, Fernández-Cuevas L, Ortíz-Pedroza G, Reyes-Gutiérrez E, Orozco-Topete R. Treatment of oral lichen planus with topical pimecrolimus 1% cream. *Br J Dermatol.* 2004 Apr;150(4):771-3.

Falkenstein E, Norman AW, Wehling M. Mannheim classification of nongenomically initiated (rapid) steroid action(s). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 May;85(5):2072-5.

Faulkner CF, Wilson NJ, Jones SK. Frontal fibrosing alopecia associated with cutaneous lichen planus in a premenopausal woman. *Australas J Dermatol.* 2002 Feb;43(1):65-7.

Fitzgerald EA, Connelly CS, Purcell SM, Kantor GR. Familial lichen sclerosus et atrophicus in association with CREST syndrome: a case report. *Br J Dermatol.* 1996 Jun;134(6):1144-6.

Fortina AB, Giulioni E, Tonin E. Topical tacrolimus in the treatment of lichen planus in a child. *Pediatr Dermatol.* 2008 Sep-Oct;25(5):570-1.

Franck JM, Young AW Jr. Squamous cell carcinoma in situ arising within lichen planus of the vulva. *Dermatol Surg.* 1995 Oct;21(10):890-4.

Friedl TK, Flaig MJ, Ruzicka T, Rupec RA. Verruköses spinozelluläres Karzinom auf

Lichen ruber hypertrophicus. Drei Fallberichte mit Literaturüberblick. Hautarzt 2010; Online First™, 28 July 2010

Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. Oral Oncol 2004; 40:77-83

Garcovich S, Manco S, Zampetti A, Amerio P, Garcovich A. Onset of lichen planopilaris during treatment with etanercept. Br J Dermatol. 2008 May;158(5):1161-3. Epub 2008 Mar 20.

Gawkrodger DJ, Stephenson TJ, Thomas SE. Squamous cell carcinoma complicating lichen planus: a clinico-pathological study of three cases. Dermatology. 1994;188(1):36-9.

Gimenez-García R, Pérez-Castrillón JL. Lichen planus and hepatitis C virus infection. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003 May;17(3):291-5.

Gorsky M, Epstein JB. Oral lichen planus: Malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Apr;111(4):461-4. Epub 2011 Feb 16.

Grimmer J, Weiss T, Weber L, Meixner D, Scharffetter-Kochanek K. Successful treatment of lichen amyloidosis with combined bath PUVA photochemotherapy and oral acitretin. Clin Exp Dermatol. 2007 Jan;32(1):39-42.

Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. [No authors listed] Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related diseases. Alopecia areata and ulcerative colitis. Arch Dermatol. 1991 May;127(5):688-91.

Gupta R, Gupta S. Dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy in lichen

amyloidosis: a case report. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(4):249-51.

Gutermuth J, Engst R, Ring J. Glukokortikoide: Neubewertung eines Standards. *Akt Dermatol* 2003; 29: 317-326

Halevy S, Shai A, Lichenoid drug eruptions. *J Am Achad Dermatol* 1993, 29:249-55

Hall R, Wartman D, Jellinek N, Robinson-Bostom L, Telang G. Lichen planus of the nail matrix with predominant plasma cell infiltrate. *J Cutan Pathol.* 2008 Oct;35 Suppl 1:14-6. Epub 2008 Jun 9.

Hari P, Srivastava RN. Pulse corticosteroid therapy with methylprednisolone or dexamethasone. *Indian J Pediatr.* 1998 Jul-Aug;65(4):557-60.

Hebra, F. von, Elfinger, A., (Heitzmann C). *Atlas der Hautkrankheiten.*(German). Wien: Kaiserliche Akademie der Wissenschaften. 1856-1876

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. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Aug;47(2):271-9.

Henderson RL Jr, Williford PM, Molnar JA. Cutaneous ulcerative lichen planus exhibiting pathergy, response to acitretin. *J Drugs Dermatol.* 2004 Mar-Apr;3(2):191-2.

Henschel R, Breit R, Gummer M. Morbus Crohn assoziierte Dermatosen. *Dtsch Ärztebl.*2002; 99:A 3401-3410 (Heft 50)

Hildebrand A, Kolde G, Luger TA, Schwarz T. Successful treatment of generalized lichen planus with recombinant interferon alfa-2b. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Nov;33 (5 Pt 2):880-3.

Hodzic-Avdagic N, Kuhn A, Megahed M, Neumann NJ. Verruköses spinozelluläres Karzinom auf Lichen ruber hypertrophicus. *Hautarzt*. 2004 Apr;55(4):385-7.

Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol*. 1988 May;17(5):219-25.

Huber MA. Oral lichen planus. *Quintessence Int*. 2004 Oct;35(9):731-52.

Imhof M, Popal H, Lee JH, Zeuzem S, Milbradt R. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology*. 1997;195(1):1-5

Irla N, Schneiter T, Haneke E, Yawalkar N. Nail Lichen Planus: Successful Treatment with Etanercept. *Case Rep Dermatol*. 2010 Oct 21;2(3):173-176.

Joshi A, Khaitan BK, Verma KK, Singh MK. Generalised and bullous lichen planus treated successfully with oral mini-pulse therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1999 Nov-Dec;65(6):303-4.

Kandan S, Thappa DM. Outcome of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus: a case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 Jul-Aug;75(4):373-8.

Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, Shapiro J. Lichen planopilaris. *Dermatol Ther*. 2008 Jul-Aug;21(4):249-56.

Kaplan B, Barnes L. Oral Lichen Planus and Squamous Carcinoma: Case Report and Update of the Literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, August 1, 1985; 111(8): 543 – 547

Kaposi, M. (1892): Lichen ruber pemphigoides. *Arch Dermatol Syph* 24: 343-346

- Katta R. Lichen planus. *Am Fam Physician*. 2000 Jun 1;61(11):3319-24, 3327-8
- Katzenelson V, Lotem M, Sandbank M. Familial lichen planus. *Dermatologica*. 1990;180(3):166-8.
- Klein LR, Callen JP. Azathioprine: effective steroid-sparing therapy for generalized lichen planus. *South Med J*. 1992 Feb;85(2):198-201.
- Kolb-Mäurer A, Sitaru C, Rose C, Bröcker EB, Goebeler M, Zillikens D. Therapie des Lichen planus pemphigoides durch Acitretin und pulsweise verabreichtes Kortikosteroid. *Hautarzt*. 2003 Mar;54(3):268-73. Epub 2003 Jan 11.
- Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jan;36(1):59-66.
- Kou Ho Joyce, Hantash Basil M. Systematic review of current systemic treatment options for erosive lichen planus. *Expert Review of Dermatology*, June 2012, Vol. 7, No. 3, Pages 269-282.
- Krasowska D, Pietrzak A, Surdacka A, Tuszyńska-Bogucka V, Janowski K, Roliński J. Psychological stress, endocrine and immune response in patients with lichen planus. *Int J Dermatol*. 2008 Nov;47(11):1126-34.
- Krause S, Remmerbach TW. Der orale Lichen planus- ein Update. *Oralchirurgie Journal* 2010; 3:18-21
- Kravitz J, Dominici P, Ufberg J, Fisher J, Giraldo P. Two Days of Dexamethasone Versus 5 Days of Prednisone in the Treatment of Acute Asthma: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med*. 2011 Feb 17
- Krengel S, Tebbe B, Goerdts S, Stöffler-Meilicke M, Orfan CE. Hepatitis-C-Virus-assoziierte Dermatosen – Eine Bestandsaufnahme. *Der Hautarzt* 1999, Volume 50, Number 9, Pages 629-636

Kreuter A, Tigges C, Gaifullina R, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate treatment in patients with refractory generalized extragenital lichen sclerosus. *Arch Dermatol.* 2009 Nov;145(11):1303-8.

Kumar B, Kaur I, Bhattacharya M. Dapsone in lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 1994 Jul;74(4):334

Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G. [Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP)]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005 Nov;3(11):889-94.

Kunze S. Hirnabszess- Diagnose und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 78 (1981): 2477

Kuramoto N, Kishimoto S, Shibagaki R, Yasuno H. PUVA-induced lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol.* 2000 Mar;142(3):509-12.

Kurokawa M, Hidaka T, Sasaki H, Nishikata I, Morishita K, Setoyama M. Analysis of hepatitis C virus (HCV) RNA in the lesions of lichen planus in patients with chronic hepatitis C: detection of anti-genomic- as well as genomic-strand HCV RNAs in lichen planus lesions. *J Dermatol Sci.* 2003 Jun;32(1):65-70.

Kurzen H. Die Haut als Spiegel der Seele: Fakt oder Fiktion. *Aktuelle Dermatologie* 2005, 31(10):431-9.

La Mantia L, Eoli M, Milanese C, Salmaggi A, Dufour A, Torri V. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur Neurol.* 1994;34(4):199-203.

La Nasa G, Cottoni F, Mulargia M, Carcassi C, Vacca A, Pizzati A, Ledda A, Montesu MA, Cerimele D, Contu L. HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. *Br J Dermatol.* 1995

Jun;132(6):897-900.

Lear JT, English JS. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Jan;21(1):56-7.

Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol*. 2009 Jul;48(7):682-94.

Lever WF. Pemphigus and pemphigoid- A review of the advances made since 1964. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1:2-31.

Limbourg FP, Huang Z, Plumier JC, Simoncini T, Fujioka M, Tuckermann J, Schütz G, Moskowitz MA, Liao JK. Rapid nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase mediates increased cerebral blood flow and stroke protection by corticosteroids. *J Clin Invest*. 2002 Dec;110(11):1729-38.

Lipworth BJ. Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet*. 2000 Jul 8;356(9224):87-9.

Lodi G, Giuliani M, Majorana A, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carassi A. Lichen planus and Hepatitis C virus :a multicentre study of patients with oral lesions and a systemic review. *Br J Dermatol* 2004; Dec 151(6): 1172-1181.

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.

Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71: 283 – 287.

Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(4):295-300

Lu CH, Chang WN, Lui CC. Strategies for the management of bacterial brain abscess. *J Clin Neurosci*. 2006 Dec;13(10):979-85. Epub 2006 Oct 23.

Mahajan S, Koranne RV, Sharma SK. Cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003 Mar-Apr;69(2):105-8.

Mahood JM. Familial Lichen planus. A report of nine cases from four families with a brief review of literature. *Arch Dermatol* 1983; 119: 292-294.

Manousaridis I, Manousaridis K, Peitsch WK, Schneider SW. Individualisierte Behandlung und Therapiewahl bei Lichen planus: ein schrittweiser Ansatz. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, Volume 11, Issue 10, pages 981–991, October 2013

Marder MZ, Deesen KC. Transformation of oral lichen planus to squamous cell carcinoma: a literature review and report of a case. *J. Am. Dent. Assoc.* 1982;105: 55-60

Marshman G. Lichen planus. *Australas J Dermatol*. 1998 Feb;39(1):1-11; quiz 12-3

Matthews RW, Scully C. Griseofulvin in the treatment of oral lichen planus: adverse drug reactions, but little beneficial effect. *Ann Dent*. 1992 Winter;51(2):10-1.

Mattsson U, Magnusson B, Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Jul;110(1):e19-25.

Melby JC, Silber RH. Clinical pharmacology of watersoluble corticosteroid esters. *Am Pract Dig Treat*. 1961 Mar;12:155-61.

Menon V, Mehrotra A, Saxena R, Jaffery NF. Comparative evaluation of megadose methylprednisolone with dexamethasone for treatment of primary typical optic neuritis.

Indian J Ophthalmol. 2007 Sep-Oct;55(5):355-9.

MERCK-Index(2001): An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Budavari, S. (Hrsg.), Fourteenth Edition, Verlag Merck, Whitehouse station, New Jersey, USA.

Milingou M, Antille C, Sorg O, Saurat JH, Lübke J. Alcohol intolerance and facial flushing in patients treated with topical tacrolimus. Arch Dermatol. 2004 Dec;140(12):1542-4.

Mirmirani P, Willey A, Price VH. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. J Am Acad Dermatol. 2003 Oct;49(4):667-71.

Mittal A, Masuria BL, Gupta LK, Sharma M, Bansal N. Pulse steroid therapy in generalized lichen planus. Indian J Dermatol Venereol Leprol 1998;64:103

Möhnle P, Uhl E, Briegel J. Glukokortikoide in der Neurointensivmedizin- Welche Indikationen sind gesichert? J Neurol Neurochir Psychiatr. 2008; 9(2):7-12

Moravedge H, Salamat A. Dermatitis herpetiformis in association with lichen planopilaris. J Am Acad Dermatol. 2002 Mar;46(3):467-8.

Moreno-Ramírez D, Camacho Martínez F. Frontal fibrosing alopecia: a survey in 16 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005 Nov;19(6):700-5.

Morrison L, Kratochvil FJ 3rd, Gorman A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. J Am Acad Dermatol. 2002 Oct;47(4):617-20.

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

Murti PR, Daftary DK, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India. J Oral Pathol.

1986 Feb;15(2):71-7.

Musumeci ML, Lacarrubba F, Micali G. Onset of lichen planus during treatment with etanercept. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11 Suppl 1:55-6.

Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;23(4):580-5.

Nanda A, Al-Ajmi HS, Al-Sabah H, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. Childhood lichen planus: a report of 23 cases. *Pediatr Dermatol*. 2001 Jan-Feb;18(1):1-4.

Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, Peristeri J, Goussetis E, Petropoulos D, Grafakos S. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Oral Pathol Med*. 2001 Mar;30(3):148-53

Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2003, 2:278-99.

Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J, Sáez-Llorens X, Olsen KD, McCracken GH Jr. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 1991 May 30;324(22):1525-31.

Odukoya O, Gallagher G, Shklar G. A histologic study of epithelial dysplasia in oral lichen planus. *Arch Dermatol*. 1985 Sep;121(9):1132-6.

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.

Ott H, Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Eruptive lichen planus in a child. *Pediatr Dermatol*.

2007 Nov-Dec;24(6):637-9.

Pandhi RK, Mittal R, Khaitan KB. Lichen Planus Treated with Acitretin (1e). Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2000 Nov-Dec;66(6):330-1.

Parsons ME, Russo GG, Millikan LE. Dermatologic disorders associated with viral hepatitis infections. Int J Dermatol. 1996 Feb;35(2):77-81.

Pasricha JS. Dexamethasone pulse for generalized lichen planus. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2000; 66: 107.

Pasricha JS, Das SS. Curative effect of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy. For the treatment of pemphigus vulgaris. Int J Dermatol. 1992 Dec;31(12):875-7.

Pasricha JS, Das SS. Dexamethasonecyclophosphamide pulse therapy for the treatment of pemphigus vulgaris. Ind J Dermatol 1992; 31: 875-7.

Pasricha JS, Gupta R. Pulse Therapy with dexamethasone cyclophosphamide in pemphigus. Indian J Dermatol Venereol Leprol 1984;50:199-203.

Pasricha JS, Khaitan BK, Raman RS, Chandra M. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. Int J Dermatol. 1995 Dec;34(12):875-82.

Pasricha JS. Pulse therapy as a cure for autoimmune diseases. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2003;69:323-8.

Pasricha JS, Seetharam KA, Das U. Further studies on pemphigus patients treated with dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy. Ind J Dermatol Venereol Leprol 1989; 55 : 98 - 104.

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. *Arch Dermatol.* 2007 Apr;143(4):472-6.

Payne CM, McPartlin JF, Hawley PR. Ulcerative perianal lichen planus. *Br J Dermatol.* 1997 Mar;136(3):479.

Pedraz J, Campos-Muñoz L, Conde-Taboada A, Pérez-Álvarez J, López-Bran E. Familial eruptive generalized lichen planus in a pediatric patient. *J Dermatol.* 2010 Oct;37(10):910-2.

Pflugshaupt C. Feldstudie Erfahrungen mit zwei neuen Urea-Kortikoid-Präparaten für die Intensivtherapie entzündlicher Dermatosen. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1983 Jan 25;72(4):128-33.

Podányi B, Lengyel G, Kiss A, Szakonyi J, Schaff Z, Fehér J. Association of chronic hepatitis C and lichen planus--in two patients. *Orv Hetil.* 2006 Mar 26;147(12):547-50.

Potts AJ, Hamburger J, Scully C. The medication of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:541-543

Prinz JC. Biologics- Neue Medikamente, neue Nebenwirkungen. *Der Hautarzt* 2010, Volume 61, Number 8, Pages 668-675.

Raab W. Lichen ruber planus: Neues zur Pathogenese, Klinik und Therapie. *derm Praktische Dermatologie.* 2009 Jun; 15(3): 203-225

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. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.07.029.

Ramam M. Dexamethasone pulse therapy in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003 Sep-Oct;69(5):319-22

Ramesh M, Balachandran C, Shenoi SD, Rai VM. Efficacy of steroid oral mini-pulse therapy in lichen planus: an open trial in 35 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006 Mar-Apr;72(2):156-7.

Randell S, Cohen L. Erosive lichen planus. Management of oral lesions with intralesional corticosteroid injections. *J Oral Med.* 1974 Oct-Dec;29(4):88-91.

Rebora A, Robert E, Rongioletti F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *J Dermatol Sci.* 1992 Jul;4(1):38-41.

Rebora A, Rongioletti F. Lichen planus and chronic active hepatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Jul;13(1):150.

Regezi JA, Sciubba J (1993). *Oral Pathology: Clinical-Pathologic Correlations.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 114-120.

Reichart PA. Orale präkanzeröse Konditionen-eine Übersicht. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2003 Jul;7(4):201-7.

Reinhold U, Buttgereit F. Hochdosis-Steroid-Pulstherapie. Gibt es Indikationen in der Dermatologie? *Hautarzt.* 2000 Oct;51(10):738-45.

Renner R, Treudler R, Gebhardt C, Simon JC. Plantarer ulzerierter Lichen ruber. *Hautarzt.* 2009 Aug;60(8):647-50.

Reul JM, Gesing A, Droste S, Stec IS, Weber A, Bachmann C, Bilanz-Bleuel A, Holsboer F, Linthorst AC. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol.* 2000 Sep 29;405(1-3):235-49.

Rhodus NL, Cheng B, Bowles W, Myers S, Miller L, Ondrey F. Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of (erosive) oral lichen planus with dexamethasone. *Oral Dis.* 2006 Mar;12(2):112-6.

Robertson WD, Wray D. Ingestion of medication among patients with oral keratoses including lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:183-185.

Salazar-Sánchez N, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Sánchez-Siles M. Efficacy of topical Aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *J Oral Pathol Med.* 2010 Nov;39(10):735-40.

Sanchez-Perez J, De Castro M, Buezo GF, Fernandez-Herrera J, Borque MJ, Garcia-Diez A. Lichen planus and Hepatitis C infection. *British Journal of Dermatology* 1996; 134:715-19.

Scheer M, Kawari-Mahmoodi N, Neugebauer J, Kübler AC. Pimecrolimus (Elidel) zur Behandlung des Lichen planus mucosae. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2006 Nov;10(6):403-7.

Schirren CG, Schmoeckel C. Lichen ruber hypertrophicus mit verrukösem Karzinom. *Hautarzt.* 1992 Nov;43(11):707-10.

Schlotmann K, Neumann NJ, Schuppe HC, Ruzicka T, Lehmann P. Skabies-getriggelter bullöser Lichen ruber planus im Kindesalter. *Hautarzt.* 1998 Dec;49(12):929-31.

Schöfl C, von zur Mühlen A. Vermeidung unerwünschter Wirkungen einer Glukokortikoidtherapie. *Internist (Berl).* 1997 Apr;38(4):371-8.

Schuh T, Röcken M, Schmoeckel C, Degitz K (2002). Lichen ruber planus nach Hepatitis-B-Impfung. *Hautarzt* 53:650-651.

Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(1):86-122.

Scully C, El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol.* 1985 Jul;14(6):431-58. Review.

Serrão VV, Organ V, Pereira L, Vale E, Correia S. Annular lichen planus in association with Crohn disease. *Dermatol Online J.* 2008 Sep 15;14(9):5.

Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karıncaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Aug;77(2):198-202. Epub 2007 Feb 1.

Shaker OG, Hantar N, El-Tahlawi S, El-Tawdi A, El-Hadidi H, Hantar S, El-Refai A, William R. Detection of myxovirus resistance protein A in lichen planus lesions and its relationship to hepatitis C virus. *Br J Dermatol.* 2009 May;160(5):980-3. Epub 2009 Feb 16.

Sigurgeirsson B, Lindelof B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1991; 127:1684-1688

Silverman S Jr, Brahl S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *Am J Dent* 1997; 10:259-263.

Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985 Jul;60(1):30-4.

Simark-Mattsson C, Bergenholtz G, Jontell M, Eklund C, Seymour GJ, Sugarman PB, Savage NW, Dahlgren UI. Distribution of interleukin-2, -4, -10, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta mRNAs in oral lichen planus. *Arch Oral*

Biol. 1999 Jun;44(6):499-507.

Sinha A, Bagga A. Pulse steroid Therapy. Indian Journal of Pediatrics. 2008 Oct;75(10):1057-66. Epub 2008 Nov 21.

Sinha S, Bastin ME, Wardlaw JM, Armitage PA, Whittle IR. Effects of dexamethasone on peritumoural oedematous brain: a DT-MRI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Nov;75(11):1632-5.

Slebioda Z, Szponar E. Coexistence of lichen planus and ulcerative colitis - a case report. Post Dermatol Alergol 2011; XXVIII, 2: 142-144

Snyder RA, Schwartz RA, Schneider JS, Elias PM. Intermittent megadose corticosteroid therapy for generalized lichen planus. J Am Acad Dermatol. 1982 Jun;6(6):1089-90.

Sood A, Midha V, Sood N, Awasthi G. A prospective, open-label trial assessing dexamethasone pulse therapy in moderate to severe ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol. 2002 Oct;35(4):328-31.

Stockmeier M, Kunte C, Sander CA, Wolff H. Frontale fibrosierende Alopezie Kossard bei einem Mann. Hautarzt. 2002 Jun;53(6):409-11.

Staubach P. Lichen planus. CME Dermatol 2009;4(2):68-79.

Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13(4):350-65.

Swift JC, Rees TD, Plemons JM, Hallmon WW, Wright JC. The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. J Periodontol. 2005 Apr;76(4):627-35.

Tandon YK, Somani N, Cevasco NC, Bergfeld WF. A histologic review of 27 patients with lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jul;59(1):91-8.

Thompson DF, Skaehill PA. Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy*. 1994 Sep-Oct;14(5):561-71.

Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, Lodi G. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD001168.

Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in Treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1992;21: 456-458.

Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol*. 1988 May;17(5):213-8.

Thornhill MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Acta Odontol Scand*. 2001 Jun;59(3):174-7.

Tolaj I, Dreshaj S, Qehaja E, Tolaj J, Doda-Ejupi T, Mehmeti M. Dexamethasone as adjuvant therapy in the treatment of invasive meningococcal diseases. *Med Arh*. 2010;64(4):228-30.

Tosti aA, Peluso AM, Fanti PA, Piraccini BM. Nail lichen planus: clinical and pathologic of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 724-730.

Tóth GG, van de Meer JB, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy in pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 Nov;16(6):607-11.

Tsuboi H, Katsuoka K. Ulcerative lichen planus associated with Sjögren's syndrome. *J Dermatol*. 2007 Feb;34(2):131-4.

Usman A, Kimyai-Asadi A, Stiller MJ, Alam M. Lichenoid eruption following hepatitis B vaccination: first North American case report. *Pediatr Dermatol*. 2001 Mar-Apr;18(2):123-6.

Van der Meij EH, Mast H, Waal van der I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol* 2007; 43:742-748.

Vázquez-López F, Gómez-Díez S, Sánchez J, Pérez-Oliva N. Dermoscopy of active lichen planus. *Arch Dermatol*. 2007 Aug;143(8):1092.

Vergara G, Silvestre JF, Betlloch I, Vela P, Albares MP, Pascual JC. Cutaneous Drug Eruption to Infliximab: Report of 4 Cases With an Interface Dermatitis Pattern. *Arch Dermatol*, Sep 2002; 138: 1258 - 1259.

Verma KK, Mittal R, Manchanda Y. Azathioprine for the treatment of severe erosive oral and generalized lichen planus. *Acta Derm Venereol*. 2001 Oct-Nov;81(5):378-9.

Verma KK, Mittal R, Manchanda Y. Lichen planus treated with betamethasone oral mini-pulse therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2000 Jan-Feb;66(1):34-5.

Volz T, Caroli U, Lüdtke H, Bräutigam M, Kohler-Späth H, Röcken M, Biedermann T. Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus- a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(4):936-41.

Voûte ABE, Schulten EAJM, Langendijk PNJ, Kostense PJ, Waal I van der. Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind, Placebocontrolled clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 181-185.

Voûte AB, Schulten EA, Langendijk PN, Nieboer C, van der Waal 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.

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.

Wagner G, Rose C, Sachse MM. Der Lichen ruber planus und seine klinisch-morphologischen Varianten. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Apr;11(4):309-21.

Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol*. 1996 Dec;132(12):1435-9.

Weyandt GH, Vetter-Kauczok CS, Becker JC, Bröcker EB, Hamm H. Erfolgreiche Dexamethason-Pulstherapie bei großflächig erosivem perianalen Lichen ruber. *Hautarzt*. 2007 Mar;58(3):241-2, 244-5.

Wickham LF. Sur un signe pathognomique de lichen du Wilson (lichen plan) stries et punctuations grisâtres. *Ann Dermatol Syph* 1895; 6: 517-20

Wilkinson ID, Jellineck DA, Levy D, Giesel FL, Romanowski CA, Miller BA, Griffiths PD. Dexamethasone and enhancing solitary cerebral mass lesions: alterations in perfusion and blood-tumor barrier kinetics shown by magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. 2006 Apr;58(4):640-6; discussion 640-6.

Wilson E. On Leichen planus. *J Cutan. Med. Dis. Skin* 1869; 3:117-321.

Wolf R, Ruzicka T, Rupec RA. Pleomorphismus des Lichen ruber - klinische Variationsbreite, Pathogenese und Therapie. *Akt Dermatol* 2010; 36: 180-185.

Wollenschläger I, Hermann J, Ockenfels HM. UVB-308-nm-(NUVB-)Therapie mittels Excimer-Laser bei atopischer Dermatitis und weiteren inflammatorischen Dermatosen. *Hautarzt*. 2009 Nov;60(11):898-906.

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.

Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med.* 2005 Sep;34(8):467-72.

Yannias JA, el-Azhary RA, Hand JH, Pakzad SY, Rogers RS 3rd. Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Feb;42(2 Pt 1):177-82.

Yarom N. Etanercept for the management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(2):121.

Yoke PC, Tin GB, Kim MJ, Rajaseharan A, Ahmed S, Thongprasom K, Chaimusik M, Suresh S, Machin D, Bee WH, Seldrup J; Asian Lichen Planus Study Group. 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. Epub 2006 Mar 24.

Zignego AL, Craxì A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 2008 Aug;12(3):611-36.

Zillikens D, Caux F, Mascaro JM, Wesselmann U, Schmidt E, Prost C, Callen JP, Bröcker EB, Diaz LA, Giudice GJ. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol.* 1999 Jul;113(1):117-21.

Zivanovic D, Medenica L, Tanasilovic S, Vesic S, Skiljevic D, Tomovic M, Nikolic MM. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus: a review of 72 cases. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(2):123-9.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Polygonale Papeln und Plaques mit lichenoidem Glanz an den Unterarmen	5
Abbildung 2: Wickham-Streifen an der Wangeninnenseite	5
Abbildung 3: Histologischer Befund eines Lichen planus mit lymphozytärer, lichenoider Interface-Dermatitis, Akanthose und fokaler Hypergranulose	13
Abbildung 4: Strukturformel Dexamethason	21
Abbildung 5: Altersverteilung der 64 Patienten, die aufgrund einer schweren Lichen-planus-Form zwischen 1997 und 2009 an der Universitäts-Hautklinik Würzburg mit einer intravenösen Dexamethason-Pulstherapie behandelt wurden	30
Abbildung 6: Verteilung der klinisch führenden Lichen-planus-Formen	31
Abbildung 7: Krankheitsdauer des Lichen planus der 64 Patienten vor intravenöser Dexamethason-Pulstherapie	42

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Symptome der Lichen-planus-Formen	32
Tabelle 2:	Lokalisationen der Patienten mit oralem Lichen planus	33
Tabelle 3:	Klinische Befunde der Patienten mit oralem Lichen planus	35
Tabelle 4:	Klinische Befunde der Patienten mit Lichen planus follicularis	36
Tabelle 5:	Klinische Befunde der Patienten mit Lichen planus exanthematicus	37
Tabelle 6:	Klinische Befunde der Patienten mit lokalisiertem Hautbefall des Lichen planus	39
Tabelle 7:	Klinische Befunde der Patienten mit Lichen planus erosivus perianalis	39
Tabelle 8:	Klinischer Befund des Patienten mit Lichen planus pemphigoides	40
Tabelle 9:	Hepatitis-Infektionen der Lichen-planus-Patienten	43
Tabelle 10:	Autoimmunerkrankungen der Lichen-planus-Patienten	44
Tabelle 11:	Anamnestisch bekannte Allergien der Lichen-planus-Patienten	44
Tabelle 12:	Häufigkeit der in Kombination mit topischen Kortikosteroiden zusätzlich eingesetzten therapeutischen Maßnahmen	46
Tabelle 13:	Zyklenüberblick von 64 Patienten	47
Tabelle 14:	Abbruchgründe der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie	48
Tabelle 15:	Überblick über die Patientenzahl der durchgeführten Zyklen	48
Tabelle 16:	Ergebnisse nach Abheilung bzw. 3 Zyklen der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie	49
Tabelle 17:	Ergebnisse nach Gabe von mehr als 3 Zyklen der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie	51
Tabelle 18:	Nebenwirkungen der intravenösen Dexamethason-Pulstherapie	52
Tabelle 19:	Ergebnisse im Follow-up	54
Tabelle 20:	Auswertung des aktuellen Hautbefundes im März 2009	56
Tabelle 21:	Ansprechen der Lichen-planus-Formen auf die intravenöse Dexamethason-Pulstherapie	58
Tabelle 22:	Berichte zur intravenösen Hochdosis-Glukokortikoidtherapie bei	73

Lichen-planus-Formen und anderen Lichen-Erkrankungen in
der Literatur

10. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abhl.	Abheilung
ATP	Adenosintriphosphat
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
DCP	Dexamethason-Cyclophosphamid-Pulstherapie
deutl.	deutlich
d.h.	das heißt
DM-PT	Dexamethason-Pulstherapie
D.-o.	Drop-out
EKG	Elektrokardiogramm
HBV	Hepatitis-B-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HPV	Humanes Papilloma-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HWZ	Halbwertszeit
IL	Interleukin
INF- γ	Gamma-Interferon
i.V.	im Verlauf
i.v.	intravenös
i.v./d	intravenöse Dosierung pro Tag
LP	Lichen planus
LP foll.	Lichen planus follicularis
LP exanth.	Lichen planus exanthematicus
LP lokal.	Lichen planus mit lokalisiertem Hautbefall
LP pemph.	Lichen planus pemphigoides
m	männlich

mg	Milligramm
mg/d	Milligramm pro Tag
mg/kg/KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
n	Anzahl der Patienten
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
NF-kB	Eigenname eines Transkriptionsfaktors
P	p-Wert
p.o.	per os
PT	Pulstherapie
RR	Blutdruck
SCC	spinozelluläres Karzinom
SD	Standardabweichung
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
z.B.	zum Beispiel
u.a.	und andere
vs.	versus

w	weiblich
%	Prozent
+	und
> / <	mehr als / weniger als

Anhang

Anhang A. Patienten-Erhebungsbogen

Lichen ruber planus und Dexamethason-Stoßtherapie-Datenbank

1. Patientendaten:

Name
Geschlecht
Geburtsdatum
Telefonnummer
Gewicht vor Therapie

Foto-Nr:

2. Diagnose:

2.1. Dokumentierte Diagnose(n)- Führende hervorgehoben!

Lichen ruber planus
Lichen ruber mucosae
Lichen ruber exanthematicus
Lichen ruber follicularis
Genitaler oder perianaler Lichen ruber

2.2. Histologische Diagnosesicherung:

Histologie nicht erfolgt/ nicht dokumentiert
Histologie vorliegend

Lokalisation:

Histologische Diagnose:

mit Lichen ruber vereinbar
bedingt vereinbar
Nicht (ausreichend) vereinbar

2.3. Diagnosesicherung durch direkte Immunfluoreszenz (DIF)

DIF nicht erfolgt/ nicht dokumentiert
DIF vorliegend

Lokalisation:

DIF- Befund:

mit Lichen ruber vereinbar
bedingt vereinbar
Nicht (ausreichend) vereinbar

3. Lokalfund vor Therapie

3.1. Mundschleimhautbeteiligung im Sinne eines Lichen ruber mucosae

Ja Nein Nicht dokumentiert

Betroffene Lokalisationen

Zunge
Wangeninnenseiten
Lippen
Gaumen
Nicht dokumentiert

Erosionen vorhanden? Ja Nein Nicht dokumentiert

Hypertrophe Anteile ? Ja Nein Nicht dokumentiert

Gesamteinschätzung des Befalls: Schwer Mäßig Leicht

3.2. Veränderungen der freien Haut

Ja Nein Nicht dokumentiert

Betroffene Lokalisationen: (z.B. Hals, Stamm, Extremitäten)

Polygonale Papeln? Ja Nein Nicht dokumentiert

Hypertrophe Anteile? Ja Nein Nicht dokumentiert

Blasen? Ja Nein Nicht dokumentiert

Gesamteinschätzung des Befalls: Schwer Mäßig Leicht

3.3 Beteiligung der Kopfhaut im Sinne eines Lichen ruber follicularis

Ja Nein Nicht dokumentiert

Fläche: _____ cm²

Betroffene Lokalisationen: Frontal Parietal Okzipital Vertex

Erythem? Ja Nein Nicht dokumentiert

Papeln?	Ja	Nein	Nicht dokumentiert	
Vernarbende Alopezie?	Ja	Nein	Nicht dokumentiert	
Gesamteinschätzung der Kopfhaut:		Schwer	Mäßig	Leicht

3.4 Genitaler Lichen ruber?

Ja	Nein	Nicht dokumentiert		
Erosionen vorhanden?	Ja	Nein	Nicht dokumentiert	
Hypertrophe Anteile?	Ja	Nein	Nicht dokumentiert	
Gesamteinschätzung des genitalen Befalls:		Schwer	Mäßig	Leicht

3.5. Perianaler Lichen ruber?

Ja	Nein	Nicht dokumentiert		
Erosionen vorhanden?	Ja	Nein	Nicht dokumentiert	
Hypertrophe Anteile?	Ja	Nein	Nicht dokumentiert	
Gesamteinschätzung des perianalen Befalls:		Schwer	Mäßig	Leicht

3.6. Lichen ruber assoziierte Nagelveränderungen?

Ja	Nein	Nicht dokumentiert		
Befund:	(Nagelwachstumsstörungen, Erythem Randwall, fehlende Nägel)			
Gesamteinschätzung der Nagelveränderungen:		Schwer	Mäßig	Leicht

4. Anamnese

4.1. Krankheitsdauer vor Therapiebeginn

Freitext	Monate	(Jahre/ Monate)		
< 1 Monat	3-6 Monate	6-12 Monate	> 12 Monate	

4.2. Beschwerden nach Lokalisation

z.B. Stamm, Kopfhaut, anogenital,

Juckreiz?	Ja	Nein	Nicht dokumentiert	
-----------	----	------	--------------------	--

Schmerzen?	Ja	Nein	Nicht dokumentiert
Kosmetische Beeinträchtigung?	Ja	Nein	Nicht dokumentiert
Funktionelle Beeinträchtigung? (Schwierigkeiten beim Essen) (Schmerzen beim GV)	Ja	Nein	Nicht dokumentiert

4.3. Komorbiditäten

Zahnersatz

Hepatitis

Autoimmunerkrankungen

Allergien (Kontaktallergie?)

Andere internistische VE: Keine
Art.Hypertonie
D.m. Typ II
Sonstige:

4.4. Vortherapie

Keine
Nicht dokumentiert

Topisch 1. über Zeitraum von
 2. über Zeitraum von

Systemisch 1. über Zeitraum von
 2. über Zeitraum von

5. Therapieverlauf

5.1. Anzahl der Dexamethason- Stöße?

Zyklen

5.2. Komedikation (entsprechend Angaben im Kartex)

Steroidbegleitmedikation: Standard laut Schema

Dauermedikation:

Verbesserung +/++/+++ Verschlechterung -/--/---

	1.Zyklus	2.Zyklus	3.Zyklus
Stamm			
Extremitäten			
MSH			
Kopfhaut			
Ano-Genital			
Nagelveränderungen			
"Beeinträchtigung"			

8. Nachbeobachtung

Zeitraum der ambulanten Nachbeobachtung _____ Monate

Verlauf nach Abschluß der Dexamethason-Stoßtherapie
(Verbesserung, Verschlechterung, Rezidiv, weitere Therapien?)

9. aktueller Status (tel. Rückfrage)

Anhang B.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich fachlich und moralisch unterstützt und das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Herzlich danken möchte ich Frau Prof. Dr. Eva-B. Bröcker für die Bereitstellung des interessanten Themas und die Möglichkeit, an ihrer Klinik zu arbeiten, sowie für die Durchsicht dieser Arbeit und für die wertvollen Verbesserungsvorschläge.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Gerhard Weyandt für die fachkundige Betreuung und umfangreiche Unterstützung der gesamten Arbeit. Ohne sein Engagement und seine Geduld wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Urs Müller-Richter.

Außerdem danke ich herzlich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Ambulanzaufnahme und des Immunfluoreszenzlabors der Universitäts-Hautklinik Würzburg sowie Herrn Barral für seine Unterstützung bei der Suche nach den Patientenakten für diese Studie.

Weiterhin möchte ich ganz besonders meinem Freund Michael für die emotionale Unterstützung danken sowie für die Hilfe bei der Einführung in die statistischen Methoden.

Darüber hinaus danke ich ganz herzlich meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin und damit die Anfertigung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Anhang C.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die Dissertation selbständig angefertigt habe. Übernommene Inhalte wurden von mir eindeutig gekennzeichnet.

Die Gelegenheit zum Promotionsverfahren wurde mir nicht kommerziell vermittelt. Insbesondere wurde keine Person oder Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer bzw. Betreuerinnen für die Anfertigung von Dissertationen sucht.

Ich erkläre weiterhin, dass ich die Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis eingehalten habe.

Meine Dissertation wurde weder vollständig noch teilweise schon einmal einer anderen Fakultät mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erzielen, vorgelegt.

Ich habe bis zum heutigen Tag keine akademischen Grade erworben, noch versucht solche zu erwerben.

Es wurde mir kein akademischer Grad entzogen, noch wurde gegen mich diesbezüglich ein strafrechtliches Ermittlungsverfahren oder Disziplinarverfahren eingeleitet.

Judenbach, Dezember 2013

Julia Hammerschmidt