

DSOG-guideline

Titel

Lichen sclerosus

Forfattere:

<i>Navn:</i>	<i>Stilling:</i>	<i>Arbejdssted:</i>
Rikke Bonefeld	introduktionsstilling	Gyn-obst. AAUH
Emilie Plassmann	introduktionsstilling	Gyn-obst. Holbæk
Christina D Petersen	speciallæge i gynækologi	Speciallægepraksis, Kbh.
Lasse Raaberg	overlæge	Gyn-obst. Slagelse
Mathilde Yde	reservelæge	Gyn-obst. Hillerød
Pernille Mejlvang	overlæge	Gyn-obst. Holbæk

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 4

Korrespondance:

Christina Damsted Petersen cdamsted@dadlnet.dk

Status

Første udkast: **maj 2021**

Diskuteret af Hindsgavl: **10. september 2021**

Korrigeret udkast dato: **5. oktober 2021**

Endelig guideline dato: **5. oktober 2021**

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

Guideline gennemgået af Helle Kiellberg Larsen, overlæge, dermatologisk afdeling Bispebjerg Hospital og Maria Cathrine Schmidt, Afdelingslæge, afsnit for kvindesygdomme og fødsler, AUH

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommendationer	2
Indledning:.....	6
PICO 1 – Hvad er evidensen for medicinsk behandling?.....	9
PICO 2 - Hvilken evidens er der for kirurgisk behandling af Lichen sclerosus et atrophicus?.....	22
PICO 3 - Hvilken evidens er der for LASER og anden lysbehandling af Lichen sclerosus?.....	27
PICO 4 - Er livskvaliteten og seksualfunktionen påvirket hos kvinder med lichen sclerosus?.....	34
PICO 5 - Hvilken evidens er der for kontrolforløb hos kvinder med Lichen Sclerosus – og hvem skal behandle og kontrollere patienten med LS?.....	40
PICO 6 – Hvordan skal gravide kvinder med Lichen sclerosus håndteres?.....	45

Diagnosekoder:	47
Appendikser:	48
Appendiks 1:	49
Generelle anbefalinger om udredning og behandling af LS	49
Appendiks 2: Patient brochure I	50
Lichen sclerosus	50
Appendiks 3: Patient brochure II	52
Egen omsorg for vulva –	52
hvis du har problemer med sarte slimhinder ved skedeåbningen	52
Appendiks 4:	54
COI for forfatterne:	54

Resume af kliniske rekommandationer

Kliniske rekommandationer

Styrke

<p>Førstevalg til topikal aktiv behandling er Dermovat® eller Elocon®:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Uge 1-4: én påsmøring dagligt ○ Uge 5-8: én påsmøring hver anden dag ○ Uge 9-12: én påsmøring to gange ugentligt 	B
<p>Ved manglende effekt af aktiv behandling med kortikosteroider kan anbefales behandling med calcineurininhibitor; salve Protopic® 0.1% eller creme Elidel® 1% 2 gange dagligt i op til 3 måneder</p>	C
<p>Der er for nuværende ikke konsensus om et konkret behandlingsregime til vedligeholdelsesbehandling. Desuden er det fortsat ikke tilstrækkeligt underbygget, hvorvidt kortikosteroider har bedre effekt end calcineurininhibitorer som vedligeholdelsesbehandling.</p> <p>Der er aktuelt ikke sikker evidens for ligestyrke af clobetasol (Dermovat®) og mometason (Elocon®) til vedligeholdelsesbehandling, men det kan afprøves i klinikken.</p>	D

<p>Som vedligeholdelsesbehandling kan overvejes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Topikal behandling med Dermovat® eller Elocon® <ul style="list-style-type: none"> o Behandling efter behov ved sygdomsrelaps <p><i>eller</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o Proaktiv behandling, titreres individuelt for at opretholde sygdomskontrol. Behandling kan variere fra 1-2 gange månedligt til 1-2 gange ugentligt. <p><i>eller</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ved god initial effekt med Protopic® 0,1% kan fortsættes med behandling med Protopic® 0,03% 2 gange dagligt. 	
<p>Man kan overveje pladsskabende operation i commissura post (perineoplastik eller Fenton plastik) hos kvinder med LS, som har fusion af commissura post eller anterior og som oplever dyspareuni eller påvirket seksuelt selvbillede</p>	C
<p>Man kan overveje clitoral phimosis operation hos kvinder med LS, som rapporterer om dyspareuni, orgastisk dysfunktion eller recidiverende smegmacyste</p>	C
<p>Det anbefales at kvinder med LS som får foretaget pladsskabende operation opstarter topikal steroid behandling umiddelbart postoperativt og supplerer med dilatation for at undgå recidiv af synnekier/ fusion</p>	D
<p>Low Level Laserterapi i kombination med Betamethason kan anvendes til behandlingsresistent LS</p>	B
<p>Micro-abladerende Er:YAG laser kan anvendes mod kløe og smerter ved behandlingsresistent LS</p>	B
<p>Micro-abladerende CO2 laser kan for nuværende ikke anbefales til behandling af LS</p>	B

Photodynamisk terapi kan anvendes til behandlingsresistent LS	B
Man bør være opmærksom på, at mange LS-patienter har påvirket livskvalitet og nedsat seksualfunktion	C
Behandling af LS bør inddrage evt. behov for råd og vejledning samt behandling af en eller flere seksuelle dysfunktioner	C
LS bør følges med <i>individuel tilrettelagte kontroller</i> af almenpraktiserende læge, gynækolog eller dermatolog – afhængig af graden af sygdom. Ved forværring eller manglende effekt af dermovat/mometason, anbefales kontrol fremrykket	B
<p>LS -kontrol bør have fokus på:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Inspektion af vulva, ved tegn på malign transformation/ ved mistanke bør vulvabiopsi foretages 2) Sygdomsprogression, manglende compliance, insufficient medicinsk behandling? 3) Livskvalitet 4) Seksuel funktion 5) Generelle anbefalinger 	B
Patientundervisning for at optimere behandlingscompliance, selvinddragelse og forståelse og ansvar for sygdommen, herunder risikoen for præmalign eller malign transformation anbefales	B
Der er ikke påvist bivirkninger ved topikal steroid behandling hos gravide	2a
Topikal behandling med steroid kan anvendes til lakterende kvinder.	Ia

Vaginal fødsel er ikke forbundet med generelt øget risiko for perineal og vaginal skade

3b

Forkortelser:

LS – Lichen sclerosus

Indledning:

Denne guideline er en revision af guideline på Lichen sclerosus af 2012.

Opdateringen beskæftiger sig med behandling af Lichen sclerosus hos kvinder over 18 år samt gravide med Lichen sclerosus.

Behandling af børn og unge < 16 år afviger på nogle punkter fra behandling af kvinder > 18 år og bør derfor primært varetages af gynækolog/pædiater/dermatolog med specialviden om vulva sygdomme og det anbefales at behandling af unge mellem 16 år og 18 år samles på få hænder. Selvstændig guideline vedr. område anbefales udarbejdet.

Baggrund:

Lichen Sclerosus er en progressiv inflammatorisk sygdom i det ano-genitale område, som medfører kløe, svie, brænden, smerter, seksuel dysfunktion, og som er associeret med ikke HPV relateret genital cancer. I sygdommens sene stadier er stenosering og cikatricielle forandringer fremherskende trods behandling (1).

LS er formentlig underdiagnosticeret som en kronisk sygdom, hvor graden af spontan remission ikke kendes.

Epidemiologi:

Den præcise prævalens af LS er ukendt men estimeres til 0,1% - 3 % for hh v. børn og ældre kvinder (2,3). Incidensen estimeres til 150 – 200 kvinder pr. million årligt (4).

Alder ved debut:

LS kan forekomme i alle aldersgrupper, postmenopausale kvinder diagnosticeres hyppigst.

Ætiologi:

Årsagen til LS er ukendt. En genetisk prædisposition mistænkes, hormonelle ændringer i vulva og vagina hos peri- og postmenopausal kvinder mistænkes og en autoimmun patogenese synes overvejende sandsynlig. Der ses en øget forekomst af andre autoimmune sygdomme som thyroidea sygdom, vitiligo, alopecia areata, inflammatorisk tarmsygdom, rheumatoid arthritis, primær biliær cirrhose, pernicios anæmi og multipel sclerose hos LSpatienter. Hos drenge med LS er forekomsten af atopisk dermatitis øget. LS forekommer sjældent hos mænd som har fået foretaget circumcision.

Det kliniske billede domineres af:

- Kløe
- Svie
- Irritation
- Dyspareuni og andre seksuelle gener
- Urinvejs symptomer herunder stranguri
- Obstipation – ved perianal involvering

Objektive fund er:

- Blege, hvidlige forandringer i huden i vulva, perineum og/ eller perianalt – **likenisering** – kan forekomme i 8-tals konfiguration
- Fissurer
- Excoriationer
- Ulcerationer
- Purpura – **Ekkymoser**

Der ses tab af arkitektur:

- Fusion (Synneki) af labia minor og major
- Fusion (Agglutination) i enten commisura anterior eller posterior
- Fusion (Agglutination) af præputium henover clitoris – **Phimosi clitoris**

Diagnosen stilles ved

- Klinisk undersøgelse evt. suppleret med vulvabiopsi
- Vulva biopsi: Histo-patologi baseret på én eller flere vævsprøver. De histo-patologiske fund som kræves til at stille diagnosen er; epidermal atrofi, hypekeratosis med sub-epidermal hyalinisering af kollagen og likenoide infiltrater.

Tidlige stadier af sygdommen kan være svære at bekræfte histo-patologisk. *Det er VIGTIGT at holde min. 2 ugers pause med topikal steroid* før vulva biopsi for at opnå en vis sikkerhed for korrekt histologisk vurdering. I nogle tilfælde vil det histo-patologiske svar ikke kunne bekræfte LS, og her må man nogle gange behandle patienten ud fra objektive kliniske fund som indikerer LS.

Differential diagnostisk kan det være nødvendigt at tage vævsprøver (3-5mm standsebiopsi) for at udelukke præcankrose (HSIL eller dVIN) / cancer (SCC), hudpodninger for at finde hudinfektion som er til stede samtidigt eller som eneste diagnose, foretage prik – eller lappetest for at udelukke allergisk eksem (her bør patienten henvises til en dermatolog) og evt. blodprøve (TSH) for at diagnosticere anden autoimmune sygdomme.

Behandling af Lichen sclerosus omfatter medicinsk- og kirurgisk (inkl. Laser-behandling), psyko-seksuel rådgivning og generelle råd om vulva pleje. Sidstnævnte anbefalinger er baseret på kliniske erfaringer og er beskrevet i Appendiks 1

Behandling af LS varetages i forskellige specialer (almen praksis, dermatologi, gynækologi og plastikkirurgi). Nogle patienter har brug for enstrengt behandling og andre en multidisciplinær, som i de fleste regioner i Danmark varetages i de såkaldte vulva klinikker eller ambulatorier med ansvar for vulva lidelser. En oversigt over disse steder findes på www.DSVL.dk

Denne opdatering har fokus på opdateret viden om effekten af den medicinske- og kirurgiske behandling, men også på behov for followup og i hvilket regi, samt hvilke anbefalinger der eksisterer for kvinder med kendt LS mhp. plan for graviditet og fødsel.

Referencer:

1. Kirtschig G, Kuik DJ. A Dutch cohort study confirms familial occurrence of anogenital lichen sclerosis (abstract EADV 2014) j Womens Health Care 2014; 3: 209-11.
2. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general practice. J Reprod Med 2005; 50: 477-480.
3. Wallace HJ. Lichen sclerosis et atrophicus. Transactions of the St. John's Hospital. Dermatol Soc 1971; 57: 9-30.
4. Clayton R, Stewart E, Wojnarowska F. Rising demand fro the services of a dedicated ermatological vulval clinic without changes in disease profile. Proceedings of the 15th Congress of the European Academy of dermatology and Venerology, 2006

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 28.marts 2021 før review gennemgang, opdateret 28/8/2021
Databaser der er søgt i: Pubmed
Søgetermer: se de enkelte PICO
Sprogområde: engelsk

Evidensgradering:

GRADE, Oxford el.lign.

Emneopdelt gennemgang

PICO 1 – Hvad er evidensen for medicinsk behandling?

- P** – Kvinder ≥ 18 år med anogenital lichen sclerosus
- I** - Medicinsk behandling: korticosteroider, calcineurininhibitorer, methotrexat
- C**- Medicinsk behandling, fugtighedscreme, ingen behandling
- O** - Lindring af subjektive symptomer og forbedring af objektive forandringer

Litteratursøgningsmetode

Søgning foretaget i databasen PubMed, afsluttet d. 28/3-2021. Gav i alt 502 artikler, hvoraf 31 artikler er inkluderet.

Ekskluderet: andet sprog end engelsk, oversigtsartikler, case-studier, artikler med hovedfokus på histologiske/immunologiske forandringer. For kortikosteroider specifikt er deslige ekskluderet artikler uden statistiske beregninger af signifikans, samt andet hovedfokus end medicinsk behandling af LS.

Flere guidelines er fundet via referencer eller specifik søgning. Supplerende artikler, inkl. for "alternative behandlinger", er fundet via referencer.

Søgestreng

("vulvar lichen sclerosus/drug therapy"[MeSH Terms] OR "vulvar lichen sclerosus/therapy"[MeSH Terms] OR ("vulvar diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "vulvar diseases/therapy"[MeSH Terms]) OR ("lichen sclerosus et atrophicus/drug therapy"[MeSH Terms] OR "lichen sclerosus et atrophicus/therapy"[MeSH Terms]) OR "vulvar lichen sclerosus"[All Fields] OR "vulval lichen sclerosus"[All Fields]) AND (((("glucocorticoids/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "anti inflammatory agents/administration and dosage"[MeSH Terms] OR ("clobetasol/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "clobetasol/analogs and derivatives"[MeSH Terms] OR "clobetasol/therapeutic use"[MeSH Terms])) AND ("mometasone furoate/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "mometasone furoate/therapeutic use"[MeSH Terms])) OR ("betamethasone/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "betamethasone/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR ("tacrolimus/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "tacrolimus/analogs and derivatives"[MeSH Terms] OR "tacrolimus/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "calcineurin inhibitors/therapeutic use"[MeSH Terms] OR ("cyclosporine/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "cyclosporine/therapeutic use"[MeSH Terms]) OR "triamcinolone/administration and dosage"[MeSH Terms] OR ("clobetasol propionate"[All Fields] OR "mometason furoate"[All Fields] OR "betamethasone"[All Fields] OR "Tacrolimus"[All Fields] OR "pimecrolimus"[All Fields] OR "cyclosporine"[All Fields] OR "triamcinolone"[All Fields]) OR "methotrexate"[All Fields] OR "steroids"[All Fields] OR "corticosteroid"[All Fields] OR "glucocorticoids/administration and dosage"[MeSH Terms] OR "corticosteroids"[All Fields])

Medicinsk behandling

Der findes endnu ingen kurativ behandling af LS, hvorfor det er vigtigt at informere patienterne om sygdommens kroniske karakter. Formålet med medicinsk behandling er dels at lindre symptomer, dels at hindre sygdomsprogression og dels at forebygge malign transformation (1 - 4). Der er en tendens til, at LS responderer bedre på behandling jo tidligere denne påbegyndes. Ar dannelse er i udgangspunktet irreversibelt (5), (2).

Medicinsk behandling kan opdeles i to faser:

Aktiv behandling: den indledende eller "akutte" behandling af LS, der har til formål at få sygdomskontrol og som udgangspunkt strækker sig over 3 måneder.

- **Første valg:** topikal behandling med enten clobetasol propionat 0,05 % (Dermovat®) eller mometason furoat 0,1% (Elocon®)
 - o Uge 1-4: én påsmøring dagligt
 - o Uge 5-8: én påsmøring hver anden dag
 - o Uge 9-12: én påsmøring to gange ugentligt

- **Andet valg:** Ved manglende effekt af topikal kortikosteroid kan anbefales topikal tacrolimus (Protopic®) 0,1% eller pimecrolimus (Elidel®) 1% påsmøring 2 gange dagligt i op til 3 måneder.

Ved manglende effekt af initial behandling med topikal kortikosteroid eller calcineurininhibitorer, anses det god klinisk praksis at henvise til gynækolog eller dermatolog med særlig erfaring inden for vulvalidelser.

Et randomiseret forskerblindet studie har sammenlignet aktiv behandling med kortikosteroid (mometason) for hhv. udtrækning og kontinuerlig behandling, men fandt ikke signifikant forskel i behandlingseffekt (6).

Et enkelt studie har retrospektivt sammenlignet, hvorvidt behandling med kortikosteroid (mometason) salve bør foretrækkes frem for creme. Det fandt ikke signifikant forskel, hvorfor der ikke kan laves en konkret anbefaling (7).

Vedligeholdelsesbehandling: tager udgangspunkt i de patienter, som responderer på initial behandling og har til formål at forebygge eller minimere sygdomsrelaps.

Der er for nuværende ikke konsensus om et konkret behandlingsregime, da der ikke er tilstrækkelig evidens på området. Desuden er det fortsat ikke tilstrækkeligt underbygget, hvorvidt korticosteroider har bedre effekt end calcineurininhibitorer som vedligeholdelsesbehandling.

Der er aktuelt ikke sikker evidens for ligestilling af clobetasol (Dermovat®) og mometason (Elocon®) til vedligeholdelsesbehandling, men det kan afprøves i klinikken.

Som vedligeholdelsesbehandling kan overvejes:

- Topikal behandling med clobetasol propionat 0,05 % (Dermovat®) eller topikal mometason furoat 0,1% (Elocon®)
 - o Behandling efter behov ved sygdomsrelaps

eller

- o Proaktiv behandling, titreres individuelt for at opretholde sygdomskontrol. Behandling kan variere fra 1-2 gange månedligt til 1-2 gange ugentligt.

eller

- Ved god initial effekt med topikal tacrolimus 0,1% (Protopic®) kan fortsættes med
 - o Behandling med tacrolimus 0,03% (Protopic®) 2 gange dagligt.

Der findes ikke aktuelt evidens for et konkret vedligeholdelsesregime med pimecrolimus.

Ovenstående anbefalinger ligger overordnet i tråd med hvad nyere guidelines og systematiske reviews har konkluderet (1), (2), (4), (8).

En enkelt metaanalyse fra 2020 finder mangel på stærk evidens for, at clobetasol kan foretrækkes frem for calcineurininhibitorer til behandling af LS. Studiet skelner dog ikke mellem aktiv- og vedligeholdelsesbehandling. Derudover understreger de, at grundet et begrænset antal inkluderede studier med stor heterogenitet samt lille antal inkluderede patienter, kan der ikke drages definitive konklusioner på området (9).

Studier har rejst mistanke om, at vedvarende behandling med kortikosteroider kan medføre hudatrofi, diffus rødme, telangiektasier og sår dannelse (9), (10), (11). På baggrund heraf, er alternative behandlingsstrategier blevet undersøgt, bl.a. mindre potente kortikosteroider, calcineurininhibitorer, androgener (hovedsageligt testosteron), Metotrexat, vitamin E, retinoider samt antibiotika. Intralæsionel injektion med kortikosteroid er også undersøgt, men vil ikke blive gennemgået i aktuelle guideline, der henvises til dermatologisk regi for denne behandling. I aktuelle guideline gennemgås hovedsageligt calcineurininhibitorer som alternativ behandling til kortikosteroider.

Længerevarende behandling med kortikosteroid er fundet sikker (2), (4). Det anbefales at begrænse brugen af Dermovat® eller Elocon® til maksimalt 30 g på 3 måneder (2)(8) ved indledende behandling og 30 g over 12 mdr. som vedligeholdelsesbehandling.

Gennemgang af evidens

Kortikosteroider:

Der er mangel på større randomiserede dobbeltblindede studier, som sammenligner effekten af de forskellige præparater og behandlingsregimer. I de inkluderede studier varierer behandlingsregimerne, både i forhold til aktiv behandling, eventuel nedtrapning og vedligeholdelsesbehandling. Studiepopulationerne er små og meget heterogene, bl.a. i forhold til

aldersgruppe, varighed af LS, sværhedsgrad af LS, tidligere behandling, pausering af behandling ved baseline mv. Særligt studier af ældre dato har ikke opgjort baggrundsdata for patienterne.

Der er ikke en standardiseret målestok for effekt af behandling, hvorfor effektmålene varierer studierne imellem. Desuden er der variation i hvilke subjektive symptomer og objektive forandringer, der evalueres.

Aktiv behandling:

Clobetasol propionat 0,05 % (Dermovat®):

Flere studier har vist, at topikal behandling med clobetasol har signifikant effekt på LS, både på subjektive symptomer og objektive parametre. Studierne har dog forskellige behandlingsregimer og kun ét randomiseret studie har målt effekten overfor placebo (12)(13).

Der er ikke påvist signifikant forskel i behandlingseffekten af clobetasol og mometason. Et randomiseret studie fra 2014 foreslår mometason som alternativt førstevalg til clobetasol (5). Et retrospektivt studie fandt ligeledes aktiv behandling med mometason eller clobetasol ligeværdig, sikker og effektiv (14). Behandlingsregimerne i de to studier er ikke direkte sammenlignelige, desuden er der brugt salve i det ene studie og creme i det andet. Der er for nuværende ikke belæg for at foretrække clobetasol frem for mometason, men der er behov for randomiserede dobbeltblindede studier, til at bekræfte dette.

Clobetasol er blevet sammenlignet med tacrolimus i et randomiseret dobbeltblindet studie. Der var signifikant bedring af symptomer i begge grupper og ligeværdig effekt efter endt behandling, dog bedst effekt af clobetasol den første måned. Clobetasol havde ligeledes bedre effekt på objektive parametre. Signifikant flere patienter behandlet med tacrolimus oplevede bivirkninger på behandling i form af en brændende fornemmelse (15).

Et lille randomiseret dobbeltblindet studie fandt bedre effekt af clobetasol sammenlignet med pimecrolimus. Clobetasol havde signifikant bedre effekt på inflammation, men ikke på symptomlindring, hvor pimecrolimus overordnet var ligeværdig. Begge behandlinger havde signifikant effekt på objektive sygdomstræk, men der blev ikke lavet sammenlignende analyser af dette (16).

Mometason Furoat 0,1 % (Elocon®):

Flere studier har vist, at behandling med mometason giver signifikant bedring af både subjektive symptomer og objektive parametre. Størstedelen er kohortestudier og ingen har målt effekten op mod placebo.

Fire af studierne har et sammenligneligt behandlingsregime samt nogenlunde sammenlignelige scoringssystemer for subjektive og objektive parametre (6, 7), (17-19).

Et enkelt retrospektivt kohortestudie har undersøgt, hvorvidt topikal tretinoin øger effekten af topikal mometason. Studiet fandt ikke bedre behandlingseffekt sammenlignet med mometason alene. Til gengæld øget risiko for lokale gener ved behandling med tretinoin injektion og dermed øget risiko for dårligere compliance, dog uden signifikant forskel (20).

Effekten af mometason sammenlignet med clobetasol er beskrevet ovenfor (5)(14). Der er ikke fundet studier, der sammenligner med øvrige præparater.

Triamcinolon 0,1 % (Kenalog®):

Der mangler evidens for behandling med triamcinolon, kun et enkelt retrospektivt studie har belyst behandlingseffekten af salve. Studiet fandt signifikant bedring i symptomer og en stor andel opnåede komplet symptomfrihed inden for de første 3 måneder (21).

Betamethason valerat 0,1 % (Betnovat®):

Der mangler evidens for aktiv behandling.

Vedligeholdelsesbehandling:

Der er ikke fundet studier, der sammenligner behandlingseffekten af korticosteroider med calcineurininhibitorer.

Clobetasol propionat 0,05 % (Dermovat®):

Der er meget få og meget inhomogene studier, der belyser vedligeholdelsesbehandling af LS med clobetasol.

Et prospektivt studie fulgte behandlingseffekten af clobetasol. Alle patienter oplevede bedring i kløe i løbet af de første 3 måneder og 54 % oplevede fuld remission af subjektive symptomer (22).

Et enkelt studie har undersøgt effekten af 6 måneders behandling hos postmenopausale kvinder med svær LS. Studiet fandt signifikant bedre resultater for subjektive symptomer ved kontrolleret udtrapning efter både 6 og 12 måneders opfølgning, sammenlignet med brug "efter behov". Ingen signifikant forskel for objektive parametre grupperne imellem ved opfølgning efter 12 måneder. Der blev ikke fundet alvorlige bivirkninger ved behandlingen (23).

Et lille studie har fundet ligeværdig behandlingseffekt ved påsmøring af clobetasol eller mometason 2 gange ugentligt. Studiet tog udgangspunkt i en patientpopulation, efter aktiv behandling, fra et tidligere randomiseret studie og fandt ikke betydelig forværring af hverken subjektive symptomer eller objektive parametre over en periode på 52 uger (5)(24).

Mometason Furoat 0,1 % (Elocon®):

Der er meget begrænset evidens for vedligeholdelsesbehandling med mometason. To små randomiserede studier anbefaler behandling med mometason 2 gange ugentligt (24- 25). Der er ikke fundet studier, der følger patienter længere end 52 uger.

Et lille randomiseret studie har undersøgt effekten af vedligeholdelsesbehandling med mometason, E-vitamin olie og cold cream. Incidensen for relaps var signifikant lavere for mometason sammenlignet med de to øvrige grupper, efter 52 ugers behandling. Studiet fandt ingen bivirkninger på behandling (25).

Effekten af mometason sammenlignet med clobetasol er beskrevet ovenfor (24).

Triamcinolon 0,1 % (Kenalog®) og Betamethason valerat 0,1 % (Betnovat®):

Der mangler evidens for vedligeholdelsesbehandling.

Calcineurininhibitorer:

Litteraturen omhandlende behandling med calcineurininhibitorer er sparsom, men de har været fremsat som alternative behandlingsmuligheder til korticosteroider. De bedst undersøgte midler er tacrolimus (Protopic®) og pimecrolimus (Elidel®), hvorfor kun disse vil blive gennemgået i det følgende. Der er ikke fundet litteratur, som overbevisende finder evidens for behandling af LS med ciclosporin.

Tacrolimus, macrolactam (Protopic®):

Topikal tacrolimus har vist sig sikker i behandlingen af andre inflammatoriske hudlidelser i sensitive områder som ansigt og slimhinder (11).

Fire studier har undersøgt behandling med tacrolimus 0,1% som monoterapi 2 gange dagligt i op til 3 måneder, og et enkelt af disse har derudover behandlet med vedligeholdelsesbehandling i op til 12 mdr. (10).

Hengge et al, udgav i 2006 et studie på baggrund af et fase II forsøg på 84 kvinder og mænd med LS og fandt, at 43% oplevede komplet remission, mens der blev fundet delvis remission hos 34% efter 24 ugers behandling. Maksimal effekt af behandlingen blev set efter 10-24 uger. Man fandt desuden, at det afficerede område blev reduceret i løbet af behandlingsperioden.

Ca. halvdelen rapporterede om brændende fornemmelse og kløe ifm behandlingen, men dette forsvandt ved vedvarende behandling (25).

Virgili et al, undersøgte 11 kvinder med LS i 2007 og fandt komplet remission hos 36% og partiel remission hos 55% efter 3 måneders behandling. Ingen oplevede forværring af symptomerne. Objektivt fandtes ikke samme frekvens af bedring, og kun én oplevede god effekt af behandlingen. Studiet fandt således klart mere overbevisende subjektive forbedringer end objektive (26).

Luesley og Downey undersøgte 16 kvinder behandlet med tacrolimus 0,1% 2 gange dagligt i 3 mdr., samt vedligeholdelse med en mindre potent 0,03% tacrolimus 2 gange dagligt i op til 1 år, hvis de havde god effekt af den initiale behandling.

Studiet fandt komplet remission hos to kvinder, partiel remission hos 8 og de resterende 6 oplevede ingen forandringer fra udgangspunktet. Blandt de undersøgte oplevede 5 kvinder bivirkninger i form af en brændende fornemmelse, men behandlingen var veltolereret (10).

Kim et al, undersøgte i 2011 16 patienter, herunder 10 med anogenital involvering. Studiet fandt respons hos 9 ud af 10 patienter med anogenital involvering, hvoraf 5 viste mere end 75% respons. Resultatet viste sig inden for 2-6 uger, og kløe forsvandt inden for 4 uger hos alle patienter. I opfølgingsperioden oplevede 6 ud af de 9 patienter recidiv, opfølgingsperioden var gennemsnitligt 29,3 måneder, og studiet anbefaler derfor, at opfølgingsperioden øges. Hos 7 patienter blev angivet brændende fornemmelse ved påføring af behandlingen, men denne forsvandt efter vedvarende behandling, ellers var behandling veltolereret (11).

Studiepopulationerne indeholdt i samtlige studier hovedsageligt kvinder, som havde manglende eller inkomplet effekt af behandling med kortikosteroider eller som har udtrykt bekymring for langvarig behandling med kortikosteroider (10),(11),(27). Generelt set blev der i studierne rapporteret bivirkninger hos en del af patienterne i form af en brændende fornemmelse, men at den i de fleste tilfælde forsvandt over tid, og behandlingen vurderes overordnet veltolereret.

Effekten af tacrolimus sammenlignet med clobetasol er beskrevet ovenfor under afsnittet om kortikosteroid (15).

Samlet set har tacrolimus vist sig effektiv, særligt mod subjektive symptomer af LS, men sammenlignet med clobetasol er behandlingen ikke mere effektiv. **Tacrolimus kan derfor ikke anbefales som førstevalg, men kan bruges i behandlingen af LS, hvis kortikosteroider ikke har haft effekt, eller hvis behandlingen ikke tåles eller ønskes.**

Pimecrolimus, (Elidel®):

Pimecrolimus har i andre studier vist sig sikker som behandling ved mild til moderat eksem, uden samtidig at medføre hudatrofi (27).

Tre studier har undersøgt behandling med topikal pimecrolimus 2 gange dagligt i 3 til 6 måneder, og et enkelt af disse har derudover undersøgt vedvarende behandling efter behov over i alt 12 måneder (27)(28)(29). Studiepopulationerne er små, og inkluderer hovedsageligt kvinder, som ikke har responderet sufficent på kortikosteroider.

Studierne finder overordnet, at pimecrolimus er effektiv mod såvel subjektive som objektive forandringer, og at en stor del af patienterne oplever fuld remission på behandlingen. Oskay et al fandt større respons på de subjektive symptomer frem for de objektive (30).

Alle studier rapporterer om bivirkninger i form af brændende fornemmelse og kløe i det perianale område, men samtidig at dette forsvandt i løbet af de første dage til uger, og studierne konkluderer derfor, at pimecrolimus er en sikker behandling mod LS.

Som noteret oven for finder Goldstein et al. at clobetasol havde bedre effekt sammenlignet med pimecrolimus på inflammation, men at de var ligeværdige på symptomlindring (16).

Overordnet set er pimecrolimus veltolereret og effektiv i behandlingen af LS, og kan derfor overvejes i behandling af LS, hvis ikke der findes effekt af kortikosteroider.

Følgende understreges:

Der findes ingen litteratur, som har undersøgt vedligeholdelsesbehandling med pimecrolimus, hvorfor der ikke kan fremsættes anbefalinger herom.

LS er associeret med en øget risiko for SCC. Langvarig behandling med Calcinerurininhibitorer har været mistænkt for at forårsage hudmalignitet og lymfødem i et hudområde potentiel inficeret med mukosa HPV, hvorfor dette aspekt skal overvejes hvis man vælger at vedligeholdsbehandle LS med calcineurininhibitorer

Alternative behandlinger:

Der er undersøgt flere alternative behandlinger af LS, og i det følgende vil blive gennemgået topikale retinoider, androgener, antibiotika samt vitamin E.

Topikale retinoider:

Litteraturen vedrørende topicale retinoider er sparsom, og der findes kun få studier, som har undersøgt effekten og tolerabiliteten af retinoider som monoterapi.

Enkelte studier har undersøgt behandlingen med topikal retinoider påført hhv. 5 dage om ugen og hver anden dag i 6 til 12 måneder. Studierne finder, at retinoid inducerer forbedring i subjektive og kliniske parametre, hovedsagelig bleghed, hyperkeratoser og kløe (2), (6).

Der er ikke lavet sammenligningsstudier med clobetasol eller andre kortikosteroider, men vurderet ud fra effekt vurderes retinoider mindre effektive end kortikosteroider, og bør derfor ikke anbefales som førstevalg. Behandlingen bør varetages af dermatologer.

Methotrexat:

Et enkelt studie finder, at patienter med alvorlig ekstragenital LS har effekt af kombineret behandling med kortikosteroider og lavdosis methotrexat, og behandlingen bør varetages af dermatologer (30).

Antibiotika:

Shelly et al, 2006, har undersøgt behandling med Penicillin G eller Cephalosporin på mistanke om infektiøs agens (Borrelia, som ikke sikkert har kunnet påvises) og konkluderer, at det kan have

nogen effekt i små studier, men er ikke undersøgt yderligere, hvorfor de ikke kommenteres nærmere i denne guideline, og ikke anbefales som behandling (31).

Topikale androgener:

Topikale androgener er tidligere undersøgt, særligt testosteron og progesteron.

Ældre studier har rapporteret, at behandling med testosteron 2% medførte remission af LS, men at bivirkninger i form af klitorishypertrofi, acne vulgaris samt hisutisme var hyppige og uacceptable. *Sammenlignet med clobetasol er testosteron fundet væsentligt mindre effektivt.* Et studie finder, at vedvarende behandling med topikal testosteron forværede bivirkninger, hvorfor **behandling med testosteron ikke kan anbefales** (12), (2).

Topikal progesteron er ikke fundet signifikant mere effektivt sammenlignet med clobetasol, og anbefales ikke som behandling af LS (12).

Vitamin E:

Der findes et enkelt randomiseret studie sammenlignende behandling med vitamin E kontra fugtgivende creme i forbindelse med initial behandling med kortikosteroid, og studiet finder ikke, at Vitamin E har bedre virkning end fugtgivende creme og kan derfor ikke anbefales (32).

Resume af evidens

Evidensgrad

Topikale stærkt- til meget stærkt virkende kortikosteroider (Dermovat® eller Elocon®) er effektive og sikre til behandling af LS	2b
Dermovat® og Elocon® har ligeværdig behandlingseffekt til aktiv behandling	2b
Udtrappingsregime og kontinuerligt brug af topikal kortikosteroid (mometason) til aktiv behandling har ligeværdig behandlingseffekt	2b
Der er for nuværende ikke konsensus om et konkret behandlingsregime for vedligeholdelsesbehandling , da der ikke er tilstrækkelig evidens på området. Desuden er det fortsat ikke tilstrækkeligt underbygget, hvorvidt kortikosteroider har bedre effekt end calcineurininhibitorer.	5

Topikal tacrolimus har vist sig effektiv, særligt mod subjektive symptomer af LS, men sammenlignet med clobetasol er behandlingen ikke mere effektiv, men kan anvendes ved manglende effekt eller tolerance for kortikosteroider.	2b
Topikal pimecrolimus er en veltolereret og effektiv behandling af LS, men er ikke vist mere effektiv sammenlignet med clobetasol, men kan anvendes ved manglende effekt eller tolerance for kortikosteroider.	4
Enkelte studier har vist effekt af behandling med retinoider. Behandlingen bør varetages ved dermatolog.	5
Der er ikke evidens for behandling med antibiotika, androgener og vitamin E.	5

Kliniske rekommandationer

Styrke

Førstevalg til topikal aktiv behandling er Dermovat® eller Elocon®: <ul style="list-style-type: none"> ○ Uge 1-4: én påsmøring dagligt ○ Uge 5-8: én påsmøring hver anden dag ○ Uge 9-12: én påsmøring to gange ugentligt 	B
Ved manglende effekt af aktiv behandling med kortikosteroider kan anbefales behandling med calcineurininhibitor; Protopic® 0.1% eller Elidel® 1% 2 gange dagligt i op til 3 måneder	C
Henvi til gynækolog eller dermatolog med særlig erfaring inden for vulvalidelser hvis der ikke er effekt af initial behandling	God praksis ✓

Kontrol efter 3 måneders initial behandling anbefales (enten ved fremmøde eller telefonisk kontakt)	God praksis ✓
<p>Der er for nuværende ikke konsensus om et konkret behandlingsregime til vedligeholdelsesbehandling. Desuden er det fortsat ikke tilstrækkeligt underbygget, hvorvidt korticosteroider har bedre effekt end calcineurininhibitorer som vedligeholdelsesbehandling.</p> <p>Der er aktuelt ikke sikker evidens for ligeværdighed af clobetasol (Dermovat®) og mometason (Elocon®) til vedligeholdelsesbehandling, men det kan afprøves i klinikken.</p> <p>Som vedligeholdelsesbehandling kan overvejes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Topikal behandling med Dermovat® eller Elocon® <ul style="list-style-type: none"> o Behandling efter behov ved sygdomsrelaps <p><i>eller</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o Proaktiv behandling, titreres individuelt for at opretholde sygdomskontrol. Behandling kan variere fra 1-2 gange månedligt til 1-2 gange ugentligt. <p><i>eller</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ved god initial effekt med Protopic® 0,1% kan fortsættes med <ul style="list-style-type: none"> o Behandling med Protopic® 0,03% 2 gange dagligt 	D

Referencer:

1. Chi C-C, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. Cochrane Database Syst Rev. 7. december 2011;(12):CD008240.
2. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi C-C, m.fl. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. oktober 2015;29(10):e1-43.
3. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. JAMA Dermatol. oktober 2015;151(10):1061–7.
4. Borghi A, Corazza M. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. Curr Pharm Biotechnol. 2021;22(1):99–114.
5. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy

and tolerability. *Br J Dermatol.* august 2014;171(2):388–96.

6. Borghi A, Corazza M, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Continuous vs. tapering application of the potent topical corticosteroid mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosis: results of a randomized trial. *Br J Dermatol.* december 2015;173(6):1381–6.
7. Corazza M, Virgili A, Toni G, Borghi A. Mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosis: could its formulation influence efficacy, tolerability and adherence to treatment? *J Dermatol Treat.* maj 2018;29(3):305–9.
8. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, m.fl. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. *Br J Dermatol.* april 2018;178(4):839–53.
9. Pergialiotis V, Bellos I, Biliou E-C, Varnava P, Mitsopoulou D, Doumouchtsis SK, m.fl. An arm-based network meta-analysis on treatments for vulvar lichen sclerosis and a call for development of core outcome sets. *Am J Obstet Gynecol.* juni 2020;222(6):542–550.e6.
10. Luesley DM, Downey GP. Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juli 2006;113(7):832–4.
11. Kim G-W, Park H-J, Kim H-S, Kim S-H, Ko H-C, Kim B-S, m.fl. Topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis, comparing genital and extragenital involvement. *J Dermatol.* februar 2012;39(2):145–50.
12. Bracco GL, Carli P, Sonni L, Maestrini G, De Marco A, Taddei GL, m.fl. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosis. A critical evaluation. *J Reprod Med.* januar 1993;38(1):37–40.
13. Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F. The treatment of vulval lichen sclerosis with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. *Br J Dermatol.* maj 1991;124(5):461–4.
14. Murina F, Rehman S, Di Francesco S, Mantegazza V, Felice R, Bianco V. Vulvar lichen sclerosis: a comparison of the short-term topical application of clobetasol dipropionate 0.05% versus mometasone furoate 0.1%. *J Low Genit Tract Dis.* april 2015;19(2):149–51.
15. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* juli 2014;71(1):84–91.
16. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* juni 2011;64(6):e99-104.
17. Borghi A, Corazza M, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Clinical and dermoscopic changes of vulvar lichen sclerosis after topical corticosteroid treatment. *J Dermatol.* september 2016;43(9):1078–82.
18. Virgili A, Borghi A, Minghetti S, Corazza M. Mometasone fuoroate 0.1% ointment in the treatment of vulvar lichen sclerosis: a study of efficacy and safety on a large cohort of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juli 2014;28(7):943–8.
19. Borghi A, Odorici G, Scuderi V, Valpiani G, Morotti C, Corazza M. Measuring perceived benefit and disease-related burden in patients affected with vulvar lichen sclerosis after a standard topical corticosteroid treatment. Results from a cohort study using Pictorial Representation of

- Illness and Self-measure and Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Ther.* november 2020;33(6):e14334.
20. Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A, Corazza M. Combined therapy in vulvar lichen sclerosis: does topical tretinoin improve the efficacy of mometasone furoate? *J Dermatol Treat.* september 2017;28(6):559–63.
 21. LeFevre C, Hoffstetter S, Meyer S, Gavard J. Management of lichen sclerosis with triamcinolone ointment: effectiveness in reduction of patient symptom scores. *J Low Genit Tract Dis.* juli 2011;15(3):205–9.
 22. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosis: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol.* juni 2004;140(6):709–12.
 23. Diakomanolis ES, Haidopoulos D, Syndos M, Rodolakis A, Stefanidis K, Chatzipapas J, m.fl. Vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women: a comparative study for treating advanced disease with clobetasol propionate 0.05%. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(6):519–22.
 24. Corazza M, Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Clobetasol propionate vs. mometasone furoate in 1-year proactive maintenance therapy of vulvar lichen sclerosis: results from a comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juni 2016;30(6):956–61.
 25. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosis: preliminary results of a randomized study. *Br J Dermatol.* juni 2013;168(6):1316–24.
 26. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, m.fl. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *Br J Dermatol.* november 2006;155(5):1021–8.
 27. Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L, Corazza M. Vulvar lichen sclerosis: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(1):69–72.
 28. Nissi R, Eriksen H, Risteli J, Niemimaa M. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63(3):151–4.
 29. Kauppila S, Kotila V, Knuuti E, Väre PO, Vittaniemi P, Nissi R. The effect of topical pimecrolimus on inflammatory infiltrate in vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol.* februar 2010;202(2):181.e1-4.
 30. Oskay T, Sezer HK, Genç C, Kutluay L. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women. *Int J Dermatol.* maj 2007;46(5):527–32.
 31. 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 sclerosis. *Arch Dermatol.* november 2009;145(11):1303–8.
 32. Shelley WB, Shelley ED, Amurao CV. Treatment of lichen sclerosis with antibiotics. *Int J Dermatol.* september 2006;45(9):1104–6.
 33. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosis: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient. *Eur J Dermatol EJD.* 1. april 2013;23(2):189–94. e

PICO 2 - Hvilken evidens er der for kirurgisk behandling af Lichen sclerosus et atrophicus?

- P - Kvinder med Lichen sclerosus et atrophicus
I - *præputium de-aglutination, Fenton plastik, perineoplastik, plastikkirurgiske teknikker.. +/- topikal terapi, +/- dilatation*
C - ingen
O - mindre dyspareuni, bedre kosmetisk resultat, behov for mindre topikal terapi, færre fissurer, recidiv / nyt behov for kirurgi

Litteratur søgningsmetoder

Søgning i pubmed gav 540 hits, heraf er 8 udvalgt.

Søgestreng

((((lichen sclerosis) OR (lichen sclerosus et atrophicus) OR (vulvar lichen sclerosus) OR (vulval lichen sclerosus)) AND (surgery) AND (treatment)))

Problemstilling

I de tilfælde hvor medicinsk behandling af LSA ikke er tilstrækkelig til at forebygge fusion af labiae, eller der opstår dyspareuni som følge af fusion i commisura anterior et posterior, kan kirurgisk intervention overvejes i samråd med patienten, og efter grundig information om fordele og ulemper, herunder evt. komplikationer samt risiko for Koebner fænomen. Pga. stor risiko for recidiv bør kirurgi anvendes som sidste behandlingstilbud til patienter, som ikke responderer på medicinsk behandling.

Det er endvidere vigtigt at opstarte aktiv medicinsk behandling umiddelbart postoperativt i tråd med de medicinske rekommandationer for at forebygge ny fusion/ synneki, Dette gør bedst ved at udstyre patienten med Dermovat salve/ creme og en telefonisk opfølgning eller fysisk kontrol i et tilpasset ambulans forløb.

Kvindernes motiv for at gennemgå kirurgisk operation på vulva er undersøgt i et kvalitativt studie blandt 19 kvinder af Brauer et al (1). De fandt 3 primære årsager; ønsket om at være en "normal" kvinde, ønsket om at være i stand til seksuelt at tilfredsstille deres mandlige partner og ønsket om at genskabe oplevelsen af intimitet og seksuel nydelse. To andre hyppigt forekommende årsager til at gennemgå kirurgi var håbet om at kunne reducere dagligdagsgenerne af LS (ud over dyspareuni), samt håbet om at kunne bremse/sænke farten på udviklingen af sygdommen. Dette på trods af, at patient *undervisning* forud for operationen ikke indbefattede disse formål.

Kirurgisk behandling kan (lidt groft) underopdeles i 3 grupper afhængigt af proceduren:

Gruppe 1: forskellige pladsskabende procedurer i hhv. commisura anterior og commisura posterior, herunder Fenton plastik og forskellige perineoplastikker.

Gruppe 2: kirurgi på præputium, herunder splitting af clitoral phimosi

Gruppe 3: vulvektomi

Gennemgang af evidens og kvalitetsvurdering

Gruppe 1 - Vestibuloplastik

Som følge af atrofi og fusion af labia minora kan der opstå introitus stenose med dyspareuni til følge. Der skelnes mellem pladsskabende procedurer bagtil i introitus, herunder Fentonplastik og forskellige perineoplastikker, og pladsskabende procedurer fortil i introitus.

Pladsskabende procedure fortil i introitus:

Fusion af labiae minores henover commisura anterior og meatus urethra kan løses ved simpel deagglutinations procedure. Vha. stump dissektion i enten LA eller UA kan der skabes plads i commisura anterior.

I litteraturen findes case-reports om forskellige plastikkirurgiske tiltag med grafting. Burger et al har beskrevet en kirurgisk procedure ifm. anterior vestibuloplastik med vaginal graft foretaget hos 5 kvinder. Alle grafts helede op uden komplikationer, men en enkelt kvinde fik foretaget ny operation efter 3 år grundet keratinization uden histologiske tegn på LS (2).

Pladsskabende procedure bagtil i introitus:

Rouzier et al har undersøgt effekten af perineoplastik retrospektivt vha. spørgeskemaer hos 50 kvinder med LSA. Medianalderen var 49 år, og medianvarigheden af LSA var 60 måneder. Før operationen var 90% af kvinderne generet af dyspareuni. Efter operationen oplevede 46 ud af 50 kvinder (92%) forbedring i dyspareuni, mens 43 ud af 50 (86%) oplevede forbedringer i kvaliteten af samleje. En enkelt kvinde oplevede tilbagefald af dyspareuni. Mediantiden fra kirurgi til udfyldelse af spørgeskemaer var = 34 måneder (3).

Et retrospektivt observationsstudie af Lauber et al fra 2020 har ligeledes undersøgt effekten af perineoplastik (modificeret Fenton) vha. spørgeskemaer med fokus på blandt andet dyspareuni. 41 kvinder deltog i studiet med en medianalder på 58 år ved tidspunktet for kirurgi. Median follow up var 2,3 år. Generelt var der signifikant reduktion af gener efter operationen, herunder var 22 meget tilfredse og 15 tilfredse. Kun 2 patienter ville ikke anbefale operationen Blandt de seksuelt aktive postoperativt var der signifikant mindre dyspareuni sammenlignet med præoperativt ($p < 0,001$) (4).

Et kvalitativt studie af Brauer et al har undersøgt effekten af kirurgi hos 19 kvinder med LSA mhp. seksuel funktion og psykisk velbefindende. Alle 19 kvinder fik som minimum foretaget posterior

vestibuloplastik. Formålet med kirurgien var for alle vedkommende at genskabe muligheden for (smertefrit) coitus. Efter operationen oplevede 13 ud af 19 (68%) reduktion af dyspareuni. Ud af de 13 var 4 patienter fuldstændig smertefri. En kvinde oplevede ingen forbedring, mens 5 ud af 19 stoppede helt med coitus. Derudover rapporterede 18 ud af 19 reduktion i LS- symptomer generelt. Artiklen konkluderer desuden, at der er behov for præoperativ sexologisk par-baserede konsultationer i håbet om, at identificere kvinder med generaliseret vaginisme og vulvodyni, da disse kvinder formentlig ikke vil have gavn af kirurgi (1).

Gruppe 2 - Kirurgi på præputium, herunder splitting af clitoral phimosis

I takt med stigende involvering af det anteriore område af eksterne genitalia sker der arvævsdannelse mellem forhuden og glans clitoris som begraver clitoris hovedet og medfører fornemmelsen af stramhed af præputium clitoris, og en smegma pseudocyste som følge af ophobning af smegma under præputium kan derved opstå. En sådan pseudocyste kan blive inflammatorisk eller inficeret. Clitoral phimosis kan medføre øget sensitivitet omkring glans clitoris og potentiel medføre orgastisk dysfunktion/ anorgasme. Patienter bekymres ofte for om funktionaliteten af clitoris forsvinder, ofte af manglende kendskab til den anatomiske udbredelse af clitoris og svulmelegemerne. Dette kan ledsages af en følelse af seksuel utilstrækkelighed eller ændret oplevelse af kvindelighed.

Mild grad af clitoral phimosis er når min 50 % af glans clitoris er til stede, moderat opstår når 75 % er dækket og svær grad når 95 % er dækket (5).

Et prospektivt studie på 8 kvinder, median alder 35 år, viste stor tilfredshed resultatet af indgrebet hvor clitoris blev frilagt (6). Blandt kvinderne fandt man psykisk påvirkning sfa. ændret anatomi af vulva hos 4 kvinder og påvirket seksuel selvtillid hos 2 kvinder. Man evaluerede i øvrigt på forbedret sensation i clitoris, forbedret evne til at opnå en orgasme, postoperative komplikationer og recidiv af phimosis efter indgrebet. Blandt 7/8 kvinder blev der ikke rapporteret om recidiv op til 2 år postoperativt (7).

I et andet studie af Goldstein et al blandt 28 patienter som modtog kirurgisk behandling og som blev fulgt i op til 130 mdr. postoperativt fandt man at 44 – 45 % var tilfredse eller meget tilfredse med indgrebet. 75 % oplevede bedret sensitivitet svt. clitoris og bedre orgasme funktion. 33 % oplevede mindre dyspareuni eller blev helt smertefri under sex. 58 % oplevede ikke mindre dyspareuni post operativt (8).

Gruppe 3 – Vulvektomi

Vulvektomi anvendes primært til maligne tilstande i vulva, men i tilfælde hvor medicinsk og anden behandling ikke opnår tilfredsstillende effekt kan vulvektomi med hud transplantation overvejes i samarbejde med plastikkirurgisk team. En caserapport af Rojavin et al beskriver forløbet hos en 61 årig kvinde som fik foretaget vulvektomi primært pga smerter. Indikationen for indgrebet var smerter og inspireret af behandlingsmodus hos mænd som var LSA. Mænd kureres ofte for LSA med circumcision. Kvinden gennemgik total vulvektomi og hudtransplantation og bortset fra en

pseudomonas infektion som blev relevant behandlet er der ikke rapporteret om kort tids bivirkninger. Hvorvidt kvinden fortsatte behandling med topikal steroid behandling er ikke omtalt (9).

Gavnige effekter:

Mindre dyspareuni, bedre kropsfornemmelde, mindre kløe, bedre kosmetisk resultat, bedre seksuel selvtilid.

Skadelige effekter:

Afhængig af operationstype kan der postoperativt opstå arvævsdannelse, Koebner fænomen, infektion, dehiscence og ledsagende/ forværring seksuelle problemer.

Burger et al. beskriver komplikationer relateret til de forskellige kirurgiske procedurer, herunder vestibuloplastik og kirurgi på præputium snarere end effekten ifa. reducere dyspareuni osv. i et lille studie blandt 23 kvinder. Her fik én kvinde dehiscence og en kvinders reaktivering af hendes LSA i forbindelse med vestibuloplastik. 3 /23 kvinder fik smerter postoperativt, men sammenhæng mellem operation og smerter er ikke endeligt klarlagt. Der er ikke beskrevet komplikationer til phimosis operation (2).

Balance mellem gavnlige og skadelige effekter:

Såfremt man mener at opnå bedre pladsforhold kan det evt. overskygge risici ved indgrebet så længe kvinder er informeret om fordele og ulemper.

Generel anbefaling:

Man kan overveje at optimere på den medicinske behandling og overveje sexologisk behandling / rådgivning, hvis de seksuelle problemer er de mest dominerende. Kvinderne bør instrueres i ikke at seponere topikal steroid behandling præ – og postoperativt. Kvinder som modtager plastikkirurgisk graft kirurgi kan måske profitere af lokal Østrogen behandling præoperativt, men det er ren hypotetisk. Ved lokal fokal smerte postoperativt kan lokal injektion med steroid overvejes om smertebehandling (2).

Der er endvidere forskel på om der er protokol for brug af dilatatorer præ – og postoperativt, dette kan også overvejes.

Resume af evidens

Evidensgrad

Pladsskabende operation i commisura posterior hos kvinder med LSA og stenose i introitus fører til signifikant mindre dyspareuni sammenlignet med præoperativ tilstand	4
--	---

Clitoral phimosis operation hos kvinder med LS medfører mindre orgastisk dysfunktion	4
--	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Man kan overveje pladsskabende operation i commissura post (perineoplastik eller Fenton plastik) hos kvinder med LS, som har fusion af commisura post eller anterior og som oplever dyspareuni eller påvirket seksuelt selvbillede	C
Man kan overveje clitoral phimosis operation hos kvinder med LS, som rapporterer om dyspareuni, orgastisk dysfunktion eller recidiverende smegmacyste	C
Det anbefales at kvinder med LS som får foretaget pladsskabende operation, opstarter topikal steroid behandling umiddelbart postoperativt og supplerer med dilatation for at undgå recidiv af synnekier/ fusion	D

Referencer:

1. Brauer M, van Lunsen R, Burger M, and Laan E. Motives for vulvar surgery of women with lichen sclerosus. *J Sex Med* 2015;12:2462–2473.
2. M.P.M. Burger & M.C. Obdeijn. Complications after surgery for the relief of dyspareunia in women with lichen sclerosus: a case series. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 467–472.
3. Rouzier R, Haddad B, Deyrolle C, Pelisse M, Moyal-Barracco M, Paniel BJ. Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Jan;186(1):49-52.
4. Lauber et al. Outcome of perineoplasty and de-adhesion in patients with vulvar Lichen sclerosus and sexual disorders *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 258 (2021) 38–42
5. Goldstein IR. Dorsal slit surgery for clitoral phimosis *J Sex Med* 2008;5:2485–2488.
6. Goldstein AT, Burrows LJ. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:126
7. Flynn AN, King M, Rieff M, Krapf J, and Goldstein AT. Patient satisfaction of surgical treatment of clitoral phimosis and labial adhesions caused by lichen sclerosus. *Sex Med* 2015;3: 251–255
8. Rojavin Y, Salgado CJ, Hsu PW, Liu J, Aikins JK. The surgical management of vulvar lichen sclerosus refractory to medical management. *JPRAS* 2008;61(7):848–9.)

PICO 3 - Hvilken evidens er der for LASER og anden lysbehandling af Lichen sclerosus?

- P -** Kvinder med Lichen sclerosus i alderen 18 og opefter
- I -** Intervention:
- a: Blød laser/non ablativ laser (LLLT)
 - b: Abladerende/micro-abladerende laser, herunder CO2 laser
 - c: Fotodynamisk terapi
- C -**
- Medicinsk behandling med topikal korticosteroidsalve
 - Ændringer før og efter behandlingen, typisk ved behandlingsresistent sygdom
- O -** Klinisk effekt/lindring af symptomer herunder reduceret dyspareuni, bedre sårheling, mindre kløe og svie samt fissurdannelse. Histologiske ændringer før/efter. Blindet scoring før/efter

Litteratursøgningsmetode:

Søgningen er foretaget i PubMed. Det gav 109 artikler, hvoraf 13 var relevante.

Søgestreng:

((lichen sclerosus) OR (lichen sclerosus et atrophicus) OR (vulvar lichen sclerosus) OR (vulval lichen sclerosus)) AND (((LLLT) OR (low level laser therapy) OR (low level light therapy)) OR (photodynamic therapy) OR (laser)) AND (treatment))

Problemstilling

Laserbehandling af Lichen Sclerosus er en forholdsvis ny behandling. Laser er en samlebetegnelse og i praksis kan der være tale om meget forskelligartede behandlinger. Der er ofte ikke skelnet mellem disse i oversigtsartikler og guidelines om laser. Nogle artikler har subjektive symptomer som end point og andre inkluderer det visuelle resultat. Endelig er der tendens til at Laser først bruges, når konventionel kortikosteroid behandling har insufficient effekt. Dvs. at de inkluderede patienter må antages at udgøre en behandlingsresistent subpopulation. Afhængig af type kan laser både have en anti-inflammatorisk virkning (1), og en helingsfremmende effekt (2,3). Nogle typer virker i dybden, andre har kun effekt i overfladen.

Enkelte randomiserede studier, samt få, mindre observationsstudier, har vist at laserbehandling er effektiv i behandlingen af vulvar lichen sclerosus. Der er fortsat mangel på data i større randomiserede studier til at underbygge effekten. Studierne er begrænset af kort followup up periode (gennemsnitligt 6 måneder). Generelt er der tendens til, at effekten af behandlingen aftager med tiden. Der findes ingen studier som undersøger effekten af gentagne behandlingsserier, hvorfor det heller ikke vides om de nedenfor beskrevne bivirkninger i så fald ville være de samme eller om der kommer langtidsfølger.

Laserbehandling af lichen sclerosus kan (lidt groft) underopdeles i 3 kategorier, afhængigt af lasertype:

1: **Low Level Laser Therapy (LLLT)/Blød laser/non abladerende laser** ligger i «det biologiske vindue» 600-1200nm, hvor der er en dybdevirkning på 2-4 mm. Bruges bl.a. til sårheling i plastik kirurgien (4). *Easylaser* er af denne type.

2: **Abladerende og mini-abladerende laser**, Er:YAG og CO2 laser ligger i denne gruppe. Den påfører slimhinden multiple små læsioner, som trænger få mm ind og fremmer en bedre opdeling. Princippet er kendt fra behandling af postmenopausal, vaginal atrofi. *MonaLisa Touch* er af denne type.

3: **Fotodynamisk terapi**. Området forbehandles med fotoaktivt stof, typisk 5-aminolevulinic acid (5-ALA), i ca. 3 timer under okklusion. 5-ALA optages hovedsageligt i target cellerne, hvor det omdannes intracellulært til protoporphyrin IX (PPIX), som er stærkt fotosensitivt. Herefter bestråles området, typisk med rødt lys i bølglængden 631 - 635nm, hvorved der dannes reaktive oxygen species (ROS) og frie radikaler resulterende i apoptose og nekrose af cellerne i det afficerede område, og stort set ingen skade i det omkringliggende raske væv.

Gennemgang af evidens:

Low Level Laser Therapy (LLLT):

I et randomiseret studie inkluderede man 40 pt med biopsi verificeret LS. De fleste havde tidligere fået lokal steroidbehandling, og var ikke tilfredse med denne behandling. Der blev foretaget randomisering til enten 3 x non-ablativ Nd:YAG laser behandling med 14 dages interval og 3 uger lokal Betamethason forbehandling, eller 4 ugers intensiv lokal Betamethason behandling. Der er ikke beskrevet om nogen af grupperne fik efterbehandling. Objektive forbedringer var bedre efter kombinationsbehandlingen, mens der ikke sås forskel i biopsier taget fra måneder efter (5).

Med det nævnte design var der efter 1 måned og 3 måneder signifikant bedre effekt af kombinationsbehandlingen, vedrørende brændende følelse, smerter og kløe på VAS score.

Lasergruppen havde også signifikant mindre dyspareuni efter 3 og 6 måneder. Effekten aftog ved 6 måneders kontrol.

Der blev beskrevet minimalt ubehag i form af varmfølelse.

Abladerende/microabladerende laserterapi

ER:YAG:

I et observationsstudie, blev der anvendt en microablativ ER:YAG, som beskrives som en "gentle coagulative heating of the skin". Behandlingen omfattede udelukkende vulvaområdet.

Der blev inkluderet 28 patienter med klinisk verificeret Lichen Sclerosus fra en enkelt klinik. Af disse havde 23 fået korticosteroid behandling. Alle fik seponeret igangværende korticosteroid behandling 1 måned før studiet. Alle fik tre laserbehandlinger med 1 måneds interval (6).

Signifikant færre havde smerter og kløe 1 måned efter behandlingen, men der var ikke forskel på hvor mange der havde dyspareuni. VAS score om livskvalitet var signifikant bedre 1 måned efter behandlingen.

Der blev anvendt Lidocain+prilocain (Emla) som smertestillende creme. Behandlingen blev beskrevet som "very tolerable" af 57%, "tolerabel" af 35%, "slightly tolerable" af 7% og ingen fandt behandlingen "unacceptable".

Fraktioneret CO2 laser:

Pagane et al. beskriver i et observationsstudie (n = 40) effekten af fraktioneret microablativ CO2 laser på Lichen Sclerosus patienter (7). Der blev givet to behandlinger med 30-40 dages mellemrum. Alle patienterne havde haft insufficent effekt af corticosteroid behandling. 37 af de 40 deltagere beskrives som postmenopausale. Disse blev behandlet både i vagina og i vulva. Der var signifikant effekt på kløe, tørhed og dyspareuni. Det er således svært at afgøre om det er bedring på postmenopausale symptomer eller på symptomer sfa. Lichen sclerosus, idet MonaLisa Touch i vagina har dokumenteret specifik effekt på kløe, brændende følelse, tørhed og dyspareuni.

Balchander og Nyirjesy beskriver i et observationsstudie der inkluderede 40 kvinder, med behandlingsresistent LS en positiv effekt af fraktioneret CO2 laser på kløe, vaginale smerter, brænden og dyspareuni, men også her blev postmenopausale kvinder behandlet både i vagina og vulva (8). Andelen af postmenopausale i studiet angives ikke. Ingen patienter beskrev lokale eller systemiske effekter under eller efter behandlingen.

Studierne af Pagane og Balchander/ Nyirjesy kan ikke vurderes i Lichen sammenhæng, da en væsentlig del af symptomreduktionen kan skyldes effekten af den vaginale behandling på postklimakterielle symptomer og ikke laserbehandling af vulva.

I et RCT-studie (n=350) fra 2021 har man i et prospektivt, dobbelt-blindet, randomiseret og "placebo" kontrolleret studie undersøgt effekten af 5 fraktionerede CO2 laser på Lichen Sclerosus. Man finder ingen forskel mellem grupperne på det primære histopatologiske mål. De sekundære effektmål viser ingen forskel i den objektive behandler score, men signifikant forbedring i subjektiv score efter behandlingen i begge grupper. Der var ikke signifikant forskel mellem de behandlede og placebogruppen. Hvorvidt der er tale om en reel placebobehandling er dog usikkert. I den aktive gruppe blev der behandlet med en effekt på 8-26 watt og i den blindede placebogruppe var effekten 4 Watt, men nok til at der opstod synlige forandringer, røg og lugt (14).

I et andet RCT-studie (n=52) fra 2021 sammenlignes Clobetasol med CO2 Laser i et randomiseret, u-blindet design. Der blev anvendt Clobetasol dagligt i 4 uger og tre gange dagligt i 8 uger og herefter ved behov. Kvinderne modtog tre laserbehandlinger med 4-6 ugers afstand. Efter 6 måneder viste QOL spørgeskemaet Skindex-29 signifikant bedre effekt af laser end af Clobetasol, men kun i den subgruppe, der tidligere var Clobetasol behandlet tidligere. I den subjektive VASscore var der signifikant bedre effekt af laseren i én af syv domæner (irritative gener) og i den objektive score var der signifikant bedre effekt i 2 af 9 domæner (tendens til fissurer og synnekier af labiae) (15).

Photodynamisk terapi (PDT):

SHI et al undersøgte i et randomiseret studie 40 kvinder med biopsiverificeret aktiv vulvar lichen sclerosus (9). Kvinderne blev randomiseret til PDT (n = 20) og clobetasol propionate (n = 20). PDTgruppen blev behandlet med 4 sessioner, med 2 ugers interval. Clobetasol gruppen blev behandlet med 1 påsmøring i det afficerede område 1 gang dagligt i 8 uger. Follow up var 6 måneder. Begge grupper oplevede reduktion af gener, men andelen var signifikant højere blandt PDTgruppen end i clobetasol gruppen. Således oplevede 70% i ALA-PDTgruppen komplet respons, mens 35% oplevede dette i clobetasol gruppen. Ved 6 mdr. follow up var symptomscoren fortsat signifikant højere i clobetasol gruppen end i PDTgruppen. En række observationsstudier har fundet lignende resultater.

Et nyere retrospektivt kohortestudie har undersøgt effekten af PDT hos 30 kvinder med behandlingsrefraktær LS. Der blev givet tre behandlinger med 14 dages interval. De fandt signifikant reduktion i både subjektive symptomer, i form af kløe, brændende følelse og dyspareuni, samt objektive symptomer. Før behandling havde 21 kvinder affektion af mere end 60% af vulva, og 7 kvinder mere end 30%. Ved 6 måneders follow up var de afficerede områder af vulva under 30% hos alle kvinder, herunder var de objektive symptomer stort set forsvundet hos 17 kvinder (10).

Lan et al fulgte 10 kvinder med konventionel behandlingsrefraktær lichen sclerosus. Der blev givet 3 behandlinger med 14 dages interval. Studiet fandt komplet remission af kløe hos 9:10, brændende følelse hos 10:10. De fire patienter, der havde dyspareuni blev symptomfrie. Ved 6 måneders follow up var der ingen tilbagefald hos 9:10. Objektivt sås signifikant reduktion af lichen sclerosus afficerede områder af vulva hos alle 10 kvinder (11).

Et retrospektivt kohortestudie fulgte 10 kvinder med LS. 80% havde tidligere været forsøgt behandlet med kortikosteroid og medianalderen for kvinderne var 35,4 år. Afhængigt af sværhedsgraden af deres sygdom modtog patienterne mellem 4 og 9 behandlinger. Studiet fandt signifikant reduktion af både subjektive og objektive symptomer på LS. Således faldt den totale subjektive- og den totale objektive score fra hhv. 11,4 og 4,3, til 4,9 og 2 efter endt behandling. Ved 6 måneders followup var de subjektive og objektive symptomer højere end lige efter endt behandling, dog fortsat signifikant lavere end ved baseline (12).

Et prospektivt kohortestudie af Liu et al inkluderede 24 kvinder med LS med en gennemsnitsalder på 45 år. Alle patienterne modtog samme behandlingsregime bestående af 6 behandling sessioner med 14 dages interval. Studiet fandt ligeledes signifikant reduktion i både subjektive symptomer i form af kløe og brændende følelse, samt objektive symptomer (lesion size og depigmentering) efter 3 behandlinger. Effekten steg yderligere efter 6 behandlinger (13).

Alle studierne rapporterer forbigående bivirkninger til PDT ifa. milde-moderate smerter under selve behandlingen, samt efterfølgende forbigående rødme og hævelse. Enkelte studier rapporterer desuden tilfælde af efterfølgende erosioner.

SHI et al dokumenterede smerte ifm. behandlingen ved en 11-point smerte intensitetsskala (PI-

NRS) og fandt, at den gennemsnitlige smerteintensitet ifm. behandlingen var 3,05-4,45 ud af 11. Smerten var signifikant højere ved første behandling sammenlignet med efterfølgende behandlinger. 3 ud af 20 patienter havde PI-NRS på >7, og havde som resultat heraf behov for lokal injektion af lidocain. En enkelt kvinde fik efterfølgende erosioner, som svandt indenfor en uge (9). Et andet studie fandt ligeledes at behandlingen var associeret med forbigående smerte, rødme og hævelse, med en gennemsnitlig smertescore på 3,93 ud af 10. I dette studie modtog 2 ud af 30 kvinder smertestillende i form af lidocain og smertestillende midler (ej yderligere specificeret), ingen kvinder udviklede infektioner, blærer eller erosioner (10). Lan et al rapporterede bivirkninger i form af smerte og brændende følelse under selve bestrålingen med en score på 3,93:10, som gradvist foretog sig i de efterfølgende timer. Ingen af patienterne var nødsaget til at afbryde behandlingerne, og der var ikke behov for smertestillende. Let rødme og hævelse kunne observeres i 2-4 dage (11). Liu et al rapporterer at 79,2% oplevede smerte under behandlingen (gn. snitlig smertescore 4,88%), mens hele 29,2% fik efterfølgende erosioner, som helede indenfor 1 uge (13).

Resume af evidens

Evidensgrad

<i>Low Level Laser Therapi</i> , LLLT i kombination med betamethason (Betnovat) er bedre end Betnovat alene ved terapi resistent Lichen Sclerosus.	2b
Microablativ Er:YAG laserbehandling nedsætter smerter og kløe i vulva, men ikke dyspareuni eller histopatologiske fund, ved terapi resistent Lichen Sclerosus.	2b
Fraktioneret CO2 laserbehandling er ikke bedre end Placebo	2b
Photodynamisk terapi (PDT) er bedre end Clobetasol i behandlingen af behandlingsrefraktær LS, men behandlingen er smertefuld og tidskrævende	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Low Level Laserterapi i kombination med Betamethason kan anvendes til behandlingsresistent LS	B
---	---

Microablativ Er:YAG laser kan anvendes til behandling smerter og kløe i vulva, ved terapi resistent Lichen Sclerosus.	B
Fraktioneret CO2 laserbehandling kan ikke på det nuværende grundlag anbefales som behandling af LS	B
Photodynamisk terapi kan anvendes til behandlingsresistent LS	B

Referencer:

1. Farivar, Shirin, et al. "Biological Effects of Low Level Laser Therapy." *Journal of Lasers in Medical Sciences*, vol. 5, no. 2, 2014, pp. 58–62.
2. Casanova, D., et al. "A 1-Year Follow-Up of Post-Operative Scars After the Use of a 1210-Nm Laser-Assisted Skin Healing (LASH) Technology: A Randomized Controlled Trial." *Aesthetic Plastic Surgery*, vol. 41, no. 4, Aug. 2017, pp. 938–48., doi:10.1007/s00266-017-0820-4.
3. Karmisholt, K. E., et al. "Early Laser Intervention to Reduce Scar Formation - a Systematic Review." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, vol. 32, no. 7, July 2018, pp. 1099–110, doi:10.1111/jdv.14856.
4. Capon, Alexandre, et al. "Scar Prevention Using Laser-Assisted Skin Healing (LASH) in Plastic Surgery." *Aesthetic Plastic Surgery*, vol. 34, no. 4, Aug. 2010, pp. 438–46, doi:10.1007/s00266-009-9469-y.
5. Bizjak Ogrinc, Urška, et al. "Efficacy of Non-Ablative Laser Therapy for Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et Gynecologie Du Canada: JOGC*, vol. 41, no. 12, Dec. 2019, pp. 1717–25, doi:10.1016/j.jogc.2019.01.023.
6. Gómez-Friero, Matilde, and Elena Laynez-Herrero. "Use of Er:YAG Laser in the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus." *International Journal of Women's Dermatology*, vol. 5, no. 5, Dec. 2019, pp. 340–44, doi:10.1016/j.ijwd.2019.05.007.
7. Pagano, Tiziana, et al. "Effect of Rescue Fractional Microablative CO2 Laser on Symptoms and Sexual Dysfunction in Women Affected by Vulvar Lichen Sclerosus Resistant to Long-Term Use of Topic Corticosteroid: A Prospective Longitudinal Study." *Menopause (New York, N.Y.)*, vol. 27, no. 4, Apr. 2020, pp. 418–22, doi:10.1097/GME.0000000000001482.
8. Balchander, Divya, and Paul Nyirjesy. "Fractionated CO2 Laser as Therapy in Recalcitrant Lichen Sclerosus." *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 24, no. 2, Apr. 2020, pp. 225–28, doi:10.1097/LGT.0000000000000512.

9. Shi, Lei, et al. "Comparison of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy and Clobetasol Propionate in Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus." *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 96, no. 5, June 2016, pp. 684–88, doi:10.2340/00015555-2341.
10. Zhang, Fenghua, et al. "5-ALA-Photodynamic Therapy in Refractory Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus." *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, vol. 13, no. 12, 2020, pp. 3100–10. Lan, Ting, et al. "5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy in Refractory Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus: Series of Ten Cases." *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 21, Mar. 2018, pp. 234–38, doi:10.1016/j.pdpdt.2017.12.003.
11. Lan, Ting, et al. "5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy in Refractory Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus: Series of Ten Cases." *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 21, Mar. 2018, pp. 234–38, doi:10.1016/j.pdpdt.2017.12.003.
12. Li, Zhijia, et al. "Evaluation of the Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus." *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 29, Mar. 2020, p. 101596, doi:10.1016/j.pdpdt.2019.101596.
13. Liu, Jie, et al. "Clinical and Dermoscopic Assessment of Vulvar Lichen Sclerosus After 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy : A Prospective Study." *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, Nov. 2020, p. 102109, doi:10.1016/j.pdpdt.2020.102109.
14. Mitchell L., Goldstein A, Heller D. Mautz T., Thorne C. et al. Fractionated Carbon Dioxide Laser for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus, A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2021; 137: 979–87)
15. Burkett L, Siddique M, Zeymo A, Brunn E. et al. Clobetasol Compared With Fractionated Carbon Dioxide Laser for Lichen Sclerosus, A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2021; 137: 968–78)

PICO 4 - Er livskvaliteten og seksualfunktionen påvirket hos kvinder med lichen sclerosus?

- P** - Kvinder med lichen sclerosus
- I** - Ingen
- C** - Kvinder, der ikke har lichen sclerosus
- O** - Helbredsrelateret livskvalitet og seksualfunktion

Søgestreng

((((((((((Psychologic Adaptation) OR (Psychological Adaptation)) OR (Adjustment)) OR (Coping Skills)) OR (Coping Skill)) OR (Adaptive Behavior)) OR (Adaptive Behaviors)) OR (Coping Behavior)) OR (Coping Behaviors)) OR (education)) OR ((((((Sexology) OR (Quality of life)) OR (Female seksual dyseksualfunktionunction)) OR (Seksual function)) OR (psychosocial well-being)) OR (((((((((((((((((((Frigidity) OR (Seksual Arousal Disorders)) OR (Seksual Arousal Disorder)) OR (Orgasmic Disorders)) OR (Orgasmic Disorder)) OR (Seksual Aversion Disorders)) OR (Seksual Aversion Disorder)) OR (Hypoactive Seksual Desire Disorder)) OR (Psychologicalseksual Disorders)) OR (psychological seksual disorders)) OR (Psychologicalseksual Disorder)) OR (psychological seksual disorder)) OR (Psychologicalseksual Dyseksualfunktionunction)) OR (psychological seksual dyseksualfunktionunctions)) OR (Psychologicalseksual Dyseksualfunktionunctions)) OR (Psychologicalseksual Dyseksualfunktionunctions)) OR (Psychological Seksual Dyseksualfunktionunction)) OR (Psychological Seksual Dyseksualfunktionunctions)))))) AND ((((((lichen sclerosus) OR (Lichen Sclerosis)) OR (Lichen Scleroses)) OR (((Lichen Sclerosus of Vulva) OR (Vulva Lichen Sclerosus)) OR (Kraurosis Vulvae))))

Litteratursøgning

Søgningen er foretaget i PubMed. Det gav 21 artikler, hvoraf 9 var relevante.

Problemstilling

Når man tager sygdommens karakter i betragtning, som hos de hårdest ramte betyder ardannelser, stenosering, kroniske fissurer og agglutinationer samt for mange en vedvarende intens kløe og svie, synes det oplagt, at de vil opleve påvirkning af seksualfunktion og livskvalitet.

Viser denne PICO, at der er evidens for betydelig påvirkning, kan man argumentere for, at man bør prioritere tilbud om sex ologisk/psyko-social vejledning/behandling af de kvinder med LS, der efterspørger det eller af indlysende grunde har behov for det.

Evidens

I nedenstående studier har man benyttet sig af forskellige spørgeskemaer - de fleste validerede, som feks:

HRQoL, Health Related Quality of Life, der består af 19 spørgsmål: 7 om symptomer, 10 om følelsesmæssige påvirkninger og 12 om funktionspåvirkninger.

VQLI, Vulva-relateret Quality of Life, med 15 spørgsmål indenfor symptomer, angst/bekymring, ADL, og seksualitet.

FSFI, Female Sexual Function Index, med spørgsmål indenfor lyst, lubrikation, ophidselse, orgasme, tilfredshed, smerter.

Tre større studier fra Holland har sat fokus på vurdering af livskvalitet, og alle tre har fundet betydeligt nedsat livskvalitet hos kvinder med LS. Studierne er alle foretaget ved tilsendt standardiseret spørgeskema til kvinder, som er medlemmer af den hollandske LS-forening. Der er stillet i alt 19 spørgsmål omkring symptomer, følelsesmæssig påvirkning og funktionspåvirkning. Desuden har man i ét af studierne fokuseret på seksualfunktion (1,2)

I ét studie (n=215) fandt man betydeligt nedsat livskvalitet hos LS-patienter – ud af 11 mulige var det de seksuelle problemer, der scorede højest. Indenfor seksuelle dysfunktioner var alle undersøgte parametre generelt berørt (lyst, arousal, lubrikation, orgasme, tilfredshed og smerte). Man fandt påvirket livskvalitet og seksualfunktion tæt associeret (1)

I et andet studie (n= 262) fandt man livskvaliteten forringet i moderat til svær grad (på niveau med psoriasis og hidrosadenitis). Antallet af rapporterede dysfunktioner var tæt associeret til graden af livskvalitets-forringelse (2)

Et studie af livskvalitet hos 69 ny-diagnosticerede LS-patienter fra Australien med median symptomvarighed på 2 år viste, at 55% havde arvævsdannelse på diagnosetidspunktet. Alle angav påvirket livskvalitet, 50% moderat til svært. Højeste symptomscore var kløe, svie, smerter fra fissurer, dårlig søvn og angst for sygdom/ fremtid (bl.a. cancer). En del af de postmenopausale kvinder angav angst for, om de kunne få hjælp til behandling, hvis de fik brug for det pga. alderdom (applikation af salve mm) (4).

Et studie fra Canada(n=197) viser at LS-patienter har signifikant lavere frekvens af seksuel aktivitet på alle parametre: vaginalt, oralt, analt og mht. masturbation. 64% af de seksuelt aktive fandt det vigtigt med vaginalt samleje. De havde dog signifikant færre vaginale samlejer end kontroller. 24% af LS-pt angiver, at seksuel aktivitet sjældent eller aldrig opleves tilfredsstillende (mod ganske få % af kontroller) og 17 % får aldrig orgasme (mod 2 % af kontroller) (7).

Et enkelt studie er taget med, selv om en tredjedel af de undersøgte patienter har Lichen planus, da seksualfunktionen var nedsat til samme niveau hos LS- og Lichen planus patienter. Der blev fundet

klar sammenhæng mellem graden af vulva gener og graden af nedsat seksualfunktion i begge grupper. Seksualfunktion og tilfredshed med genitalia var indbyrdes associerede (8).

I et mindre studie af nydiagnosticerede LS-patienter (n=36) fandt man, at mange havde seksuelle problemer på diagnosetidspunktet. Efter 3 måneders steroidbehandling så man at niveauet af problemerne faldt, men at det stadig var signifikant øget. Man fandt at mange havde kroniske arvævsdannelser på diagnosetidspunktet, hvilket blev anslået som en mulig grund til de persisterende seksuelle problemer trods adækvat topikal steroid behandling (9).

Kommentar omkring evidensgradering:

Evidensgraden i de gennemgåede artikler er generelt vurderet lav. Ofte er det uklart, hvor patienterne er i deres behandlingsforløb (+/- nydiagnosticerede? +/- relevant behandling? +/- menopause? +/- vagifem? +/- vejledt seksologisk? +/- stavbehandlede? +/- fysioterapi?)

For de tre største undersøgelser har populationen været medlemmer af en LS-forening. De adskiller sig muligvis fra LS-patienter, der ikke er medlem af en LS-forening: Er der en tendens til, at det er de hårdest ramte/ de bedst stillede/ de der har haft sygdommen længst/ de yngre eller de ældre, der er medlem af foreningen?)

Svarprocenten har generelt ligget omkring de 50 % (40-58%). Hvem svarer ikke, og hvad karakteriserer dem? Der er stor variation i kontrolgruppernes sammensætning: I nogle af undersøgelserne har kontrolgruppen været betydeligt mindre end antallet af deltagere i undersøgelsen. Der er ikke altid korrigeret for alder. Er kontrolgruppen svarende til baggrundsbefolkningen? I en enkelt undersøgelse består kontrolgruppen af gynækologiske postmenopausale kvinder fra samme klinik – bare uden LS. I en anden undersøgelse består kontrolgruppen af patienter fra samme klinik i kontrolforløb for candida vulvitis. I én af undersøgelserne har man bedt pt selv vælge en fra hendes omgangskreds, der matchede for alder, og som ikke havde LS til at indgå i kontrolgruppen.

I flere undersøgelser fremgår det ikke, om man – inden undersøgelse af de seksuelle problemstillinger - har fravalgt de patienter, der ikke har et ønske eller mulighed for et aktivt seksualliv (dem der måske er ophørt med seksuel aktivitet inden de fik diagnosen af andre grunde: Manglende lyst af andre grunde, syg/død ægtefælle eller lign).

Vi har ikke fundet relevant dansk litteratur i forhold til hyppigheden og omfanget af påvirket livskvalitet og/eller seksualfunktion hos LS-patienter.

Et dansk studie (n=158 kvinder), der endnu ikke er offentliggjort, dokumenterer at kvinderne oplever at deres seksualitet er markant påvirket. På samme vis er deres livskvalitet generelt påvirket og ikke mindst oplever fire ud af ti af kvinderne tegn på depression (10).

Konklusion

Selvom evidensen generelt vurderes lav, styrker det troværdigheden at samtlige studier peger i samme retning og tyder på, at en betydelig del af LS-pt har betydeligt nedsat helbredsrelateret livskvalitet, nedsat seksualfunktion (med ønske om afhjælpning af problemet), og nedsat seksuelt selvværd; nogle endda i svær grad. Dette stemmer desuden overens med empirien, og med hvad man fornuftmæssigt må antage, når man tager sygdommens karakteristika in mente.

Resume af evidens

Evidensgrad

En betydelig del af patienter med lichen sclerosus har moderat til svært nedsat helbredsrelateret livskvalitet (både som følge af symptomer, følelsesmæssig påvirkning og nedsat funktionsniveau)	3a
Jo flere symptomer (som kløe, svie, gener fra fissurer, forsnævringer, dyspareuni, dårlig nattesøvn) jo mere er livskvaliteten nedsat	3a
Seksualfunktionen er signifikant nedsat hos kvinder med LS som helhed (bla. nedsat lyst, arousal, lubrikation, påvirket orgasme samt smerte ved samleje)	3a
Livskvalitet, seksualfunktion og seksuelt selvværd synes associeret	3a
Graden af svie og kløe samt tilstedeværelse af kroniske forandringer synes at forringe seksualfunktionen mest - og nedsætte seksuelt selvværd	3a
Mange ny-diagnosticerede LS-patienter har nedsat seksualfunktion. Den bedres på topikal steroid, men normaliseres ikke	3b
Selv om mange LS-patienter sætter værdien af vaginalt samleje højt har de generelt nedsat hyppighed heraf. Også hyppigheden af oral og analsex samt masturbation synes generelt nedsat.	3b

Kliniske rekommandationer**Styrke**

Man bør være opmærksom på, at mange LS-patienter har påvirket livskvalitet og nedsat seksualfunktion	C
Behandling af LS bør inddrage evt. behov for råd og vejledning samt behandling af en eller flere seksuelle dysfunktioner	C
Man kan med fordel holde sig for øje at mange patienter prioriterer en effektiv og sikker behandling samt læge-patientforholdet højt	D
Man bør stille imod at afhjælpe Lichen sclerosus patienternes symptomer bedst muligt, da det ser ud til at bedre deres livskvalitet og muligvis også bedre deres seksualfunktion og deres seksuelle selvværd.	D

Referencer:

- 1) Van de Nieuwenhof et al, The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual Functioning, Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology, December 2010; 31(4): 279–284
- 2) Lansdorp et al, Quality of life in Dutch women with lichen sclerosus, British Journal of Dermatology, 168, pp787–793, 2013
- 3) Cranenburghet al., Treatment satisfaction and quality of life in lichensclerosus, British Journal of Dermatology (2017) 176, pp1508–1515
- 4) Wijaya et al, Quality of life of women with untreated vulval lichen sclerosus assessed with vulval quality of life index (VQLI), The Australasian Journal of Dermatologists, 2021
- 5) Gutierrez-Ontalvilla et al, The Female Sexual Function Index to assess patients with moderate to severe vulvar lichen sclerosus, EJD, volume 29, n°4, July-August 2019
- 6) Hodges et al, The Female Genital Self-image Scale in Adult Women With Vulvar Lichen Sclerosus, Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 23, Number 3, July 2019

- 7) Haefner et al, The Impact of Vulvar Lichen Sclerosus on Sexual Dysfunction J. of Women's Health, Volume 23, Number 9, 2014
- 8) Yildiz et al, Evaluation of genital self-image and sexual dysfunction in women with vulvar lichen planus or lichen sclerosus, Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology, 2020
- 9) Burrows LJ et al. The treatment of vulvar lichen sclerosus and female sexual dysfunction. J Sex Med 2011;8:219–222
- 10) Vittrup et al, The Quality of Life and Sexuality in Women with Lichen Sclerosus – A Cross Sectional Study. British Journal of Dermatology 2021 (accepted for publication)

PICO 5 - Hvilken evidens er der for kontrolforløb hos kvinder med Lichen Sclerosus – og hvem skal behandle og kontrollere patienten med LS?

- P -** Kvinder med Lichen sclerosus i alderen 18 og opefter
- I -** Kontrol/opfølgning af LS
- symptomer
 - inspektion
 - behandlings revision
 - seksualitet
- C -** Kontrol forløb
- Ingen (selv kontrol)
 - hos egen læge
 - speciallæge/vulvaklinik
- O -** Klinisk effekt/lindring af symptomer
- reducerede symptomer dvs. mindre kløe, svie, smerter, fissurdannelse
 - Psyko-seksuelle problemer
 - Cikatricielle forandringer i vulva
 - Progression til vulva dysplasi/cancer

Søgestreng

((Lichen Sclerosus) AND ((Outcome) OR (Follow up)))

Litteratursøgningsmetode

Søgningen er foretaget i PubMed. Det gav 244 artikler, hvoraf 19 var relevante.

Problemstilling

Lichen sclerosus er en kronisk, livslang lidelse, som diagnosticeres på forskellige tidspunkter i kvindernes liv og af forskellige fagpersoner i sundhedsvæsenet.

Er der evidens for hvilke langtidsfølger sygdommen kan have og kan vi på den baggrund anbefale et kontrolprogram?

I et studie fra 2015 foretog man en spørgeskemaundersøgelse blandt medlemmer af ISSVD (International society for the study on vulva diseases) for at afdække behandlingsregimer. I spørgeskemaundersøgelsen responderede 128/305 (45%). Her fandt man at Clobetasol 0,05 % er det mest anvendte 1. valgs lægemiddel (85%), som 2. valg blev Tacrolimus anvendt (39%) såvel som andre topikale steroider (28%) og intralesionale steroid injektioner (13%). Størstedelen af lægerne påbegyndte behandling umiddelbart på diagnosetidspunktet (59%) Dermatologer er signifikant hurtigere end gynækologer til at behandle tidligt ($p < 0,01$). Gynækologer behandler signifikant hyppigere kun ved symptomer ($p = 0,03$). De fleste læger (64 %) fortsatte vedligeholdelse behandling hos alle patienter (1).

Evidens

Aktiv behandling af LS kan reducere subjektive symptomer hos op mod 80 % (2). Den kroniske sklerosering er desværre irreversibelt. I et prospektivt studie blandt 83 kvinder med LS behandlet med Clobetasol 0,05 % x 1 dagligt i 3 mdr. og derefter 3 gange om ugen indtil follow up (median 4,7 år) opnåede 54 % af kvinderne komplet remission. Resultatet var signifikant associeret med alder ($p < 0,001$). Remission efter 3 års behandling fandt man hos 72 % af kvinder < 50 år, 23 % blandt kvinder 50-70 år og 0 % blandt kvinder > 70 år (3).

Ubehandlet/utilstrækkeligt behandlet LS kan medføre fusion af labium minus og stramning af præputium over clitoris, cicatriciel stramning af introitus og ledsagende seksuelle problemer. Et webbaseret spørgeskema blandt LS patienter fandt at LS patienter prioriterede følgende subjektive symptomer: irritation, labia fusion, ømhed, ændret hud i vulva og nedsat livskvalitet højest i nævnte rækkefølge. På denne baggrund anbefaler man at LS kontrol indeholder en vurdering af symptomer, kliniske fund og anatomiske forandringer, livskvalitet og seksualitet (4).

Der er en øget risiko for udvikling af differentieret VIN eller vulvacancer hos kvinder med ubehandlet LS. Risikoen for vulvacancer er ca. 5% blandt kvinder med LS, mens risikoen stiger til 33 % hvis kvinden med LS har fået konstateret dVIN og følges herfor (5, 6, 7).

I UK er risikoen for vulvacancer i baggrundsbefolkningen 2/100000 (CRUK 2010). I Danmark var der 183 nye tilfælde af vulva cancer i 2018 (NordCan. 2.0). Heraf udgør ca. 10% HPV-uafhængig cancer, således ofte Lichen Sclerosus (8).

I et nyligt studie havde LS patienter samme risiko for at dø af cancer som baggrundsbefolkningen, men en standardiseret mortalitetsratio på 33,6 (95% CI: 28,9-38,6) for at dø af vulva cancer (9). I et retrospektivt studie fandt man en kumuleret risiko for SCC på 1,2% efter 2 år. Den kumulerede risiko steg til 36,8% efter 25 år (9). Den mediane progressionsfrie periode var signifikant kortere hos kvinder over 70 år sammenlignet med yngre kvinder. VIN og alder > 70 år er signifikante risikofaktorer for udvikling af vulva cancer (10).

I et prospektivt studie over 2 år hos 507 kvinder med en gennemsnitsalder på 55,4 år (range 18-86 år) fandt man betydelig større symptomreduktion, mindre arvæv, mindre dyspareuni og færre tilfælde af diff. VIN eller SCC hos dem der fulgte et topikal corticoid regime sammenlignet med kvinder, der ikke stringent fulgte et behandlingsregime (11).

Der er fundet en akkumuleret øget risiko for anogenital cancer hos patienter med familiær/genetisk LS hvilket bør medføre rådgivning om screening for LS i familien idet denne gruppe måske har behov for tættere kontrol for at diagnosticere anogenital carcinom tidligt (12, 13).

Konklusion

Det er vigtigt med øget opmærksomhed på læge-patient forholdet, information om sygdommen og "safety", som måske er de parametre, hvor man aktuelt har størst mulighed for at påvirke "all over" tilfredsheden. Det kan derfor anbefales at ved forværring eller manglende effekt af dermovat/mometason, kan eventuel kontrol fremskyndes.

I to engelske studier om LS -kontrol i almen praksis i UK fandt man en dårligere opfølgning i almen praksis end i vulva klinikker. Ud af 60 patienter visiteret til opfølgning i almen praksis efter endt forløb i dermatologisk ambulatorium, havde 50 % været hos deres almen praktiserende læge til den

årlige kontrol. Heraf fik kun 7/17 foretage inspektion af vulva som led i konsultationen (14). I et andet studie fandt man at 36 % havde været til 12 mdrs. follow-up. Bemærkelsesværdigt havde 38% aldrig været til opfølgning hos egen læge efter afslutning på forløb på vulvaklinik i Wales, UK (15). En spørgeskemaundersøgelse blandt såvel uddannelsessøgende i GynObs som uddannelsesansvarlige i faget mente, at der er behov for mere undervisning i vulvo-vaginale sygdomme (16).

Resume af evidens

Evidensgrad

Ubehandlet/insufficient behandlet LS giver dårligere sygdomskontrol dvs. både flere symptomer og mere arvæv	2b
Der er en betydelig øget risiko for malign transformation hos patienter med ubehandlet/insufficient behandlet LS, <i>især hos postmenopausale</i>	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Man bør tilstræbe at tilse patienter med LS til individuel tilrettelagte kontroller hos den almenpraktiserende læge, gynækolog eller dermatolog – afhængig af graden af sygdom	B
LS -kontrol bør have fokus på: 1) Inspektion af vulva, ved tegn på malign transformation/ ved mistanke bør vulvabiopsi foretages 2) Sygdomsprogression, manglende compliance, insufficient medicinsk behandling? 3) Livskvalitet 4) Seksuel funktion 5) Generelle anbefalinger om vulva pleje	B
Patientundervisning for at optimere behandlingscompliance, selvinddragelse og forståelse og ansvar for sygdommen, herunder risikoen for præmalign eller malign transformation anbefales	B

<p>Udfærdigelse af en algoritme vedr. en klinisk vurdering af hvorvidt der er behov for kontrol i en vulva klinik, i en gynækologisk specialæge klinik eller i almen praksis med angivelse af standarder (alder, graden af sygdom, effektgrad af behandling, graden af arkitekturelle/anatomiske forandringer, risikofaktorer for malignitet (alder, compliance, dVIN, andre autoimmune sygdomme) kan overvejes</p>	<p>B</p>
---	----------

Referencer:

1. Cooper, S. M., et al. "Does Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus Influence Its Prognosis?" *Archives of Dermatology*, vol. 140, no. 6, June 2004, pp. 702–06, doi:10.1001/archderm.140.6.702.
2. Selk, Amanda. "A Survey of Experts Regarding the Treatment of Adult Vulvar Lichen Sclerosus." *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 19, no. 3, 2015, pp. 244–47, doi:10.1097/LGT.000000000000106.
3. Renaud-Vilmer, Catherine, et al. "Vulvar Lichen Sclerosus: Effect of Long-Term Topical Application of a Potent Steroid on the Course of the Disease." *Archives of Dermatology*, vol. 140, no. 6, June 2004, pp. 709–12, doi:10.1001/archderm.140.6.709.
4. Green, Nicole, et al. "Vulvar Lichen Sclerosus: Outcomes Important to Patients in Assessing Disease Severity." *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 24, no. 3, July 2020, pp. 299–304, doi:10.1097/LGT.0000000000000547.
5. Wallace 1971, Pugliese 2007, Nasca 1999, Murphy R. Lichen sclerosus. *Dermatol Clin* 2010;28:707-15.
6. Faber MT Sand FL, Albieri V et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer* 2017; 141:1161-9.
7. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? *Gynecol Oncol* 2005;97:645-51
8. Frøding, Ligita Paskeviciute, et al. "[Workup, treatment and follow-up of vulva cancer]." *Ugeskrift for Læger*, vol. 181, no. 34, Aug. 2019.
9. Halonen, P., et al. "Incidence of Lichen Sclerosus and Subsequent Causes of Death: A Nationwide Finnish Register Study." *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 127, no. 7, June 2020, pp. 814–19, doi:10.1111/1471-0528.16175.
10. Micheletti, Leonardo, et al. "Vulvar Lichen Sclerosus and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases." *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 20, no. 2, Apr. 2016, pp. 180–83, doi:10.1097/LGT.000000000000186.

11. Bleeker, Maaïke C. G., et al. "Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, vol. 25, no. 8, Aug. 2016, pp. 1224–30, doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0019.
11. Lee, Andrew, et al. "Long-Term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women." *JAMA Dermatology*, vol. 151, no. 10, Oct. 2015, pp. 1061–67, doi:10.1001/jamadermatol.2015.0643.
12. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, gao XH. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010; 24: 10314-1034.
13. Kirtschig G, Kuik DJ. A Dutch cohort study confirms familial occurrence of anogenital lichen sclerosus(abstract EADV 2014) *J Womens Health Care* 2014; 3: 209-11.
14. Green, Nicole, et al. "Vulvar Lichen Sclerosus: Outcomes Important to Patients in Assessing Disease Severity." *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 24, no. 3, July 2020, pp. 299–304, doi:10.1097/LGT.0000000000000547.
- 14) Green, Cathy, et al. "Long-Term Follow-up of Women with Genital Lichen Sclerosus." *Menopause International*, vol. 19, no. 1, 2013, pp. 28–29, doi:10.1177/1754045312472861.
- 15) Balasubramaniam, P., and F. M. Lewis. "Long-Term Follow-up of Patients with Lichen Sclerosus: Does It Really Happen?" *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 27, no. 3, Apr. 2007, p. 282, doi:10.1080/01443610701251539.
- 16) Comstock, Jeanette R., et al. "Adequacy of Dermatology and Ob-Gyn Graduate Medical Education for Inflammatory Vulvovaginal Skin Disease: A Nationwide Needs Assessment Survey." *International Journal of Women's Dermatology*, vol. 6, no. 3, 2020, pp. 182–85, doi:10.1016/j.ijwd.2020.01.008.

PICO 6 – Hvordan skal gravide kvinder med Lichen sclerosus håndteres?

- P - Gravide kvinder med Lichen sclerosus
I - Topikal steroidbehandling, forløsning
C - ingen
O - forværring af LS, forløsningsmetode, fostervægt

Litteratur søgningsmetoder

Søgning i pubmed gav 25 hits, heraf er 6 udvalgt

Søgestreng

((((lichen sclerosis) OR (lichen sclerosus et atrophicus) OR (vulvar lichen sclerosus) OR (vulval lichen sclerosus)) AND (surgery) AND (treatment)))

Problemstilling

Idet LS påvirker kvinder i alle aldersgrupper, må man formode at et ukendt antal kvinder med klinisk eller subklinisk LS gennemfører en graviditet. Incidensen af LS i graviditet er ukendt og prævalensen af kvinder som gennemgår en graviditet med LS er ligeledes ukendt (1).

Få studier belyser hvordan LS opfører sig under en graviditet og hvordan Lichen sclerosus afficeret hud påvist i vulva påvirkes af en vaginal forløsning eller hvorvidt en kendt tilstand med LS skal føre til en anbefaling om en særlig forløsningsmetode.

Behandling af LS er oftest topikal steroid. Spørgsmål om pausering af topikal steroid behandling eller reducere til mildere form for topikal steroid terapi bliver ofte aktuel ved påvist graviditet. I Cochrane rapport af 2013 findes ingen kausal signifikant association mellem kvindens eksposition til topikal steroid behandling under en graviditet og graviditetens udfald mht. forløsningsmetode, preterm fødsel, fosterdød, kongenitte malformationer eller lav Apgar score. Studiet inkluderede 14 studier, 5 cohort and 9 case-control studies, med i alt 1601515 patienter. Man konkluderede at der kan være en mulighed sammenhæng mellem lav fostervægt og brug af meget potent topikal steroid behandling (2).

Evidens

Lewis et al rapporterer retrospektivt om 36 graviditeter hos kvinder diagnosticeret med LS (3). Blandt kvinder fødte 33/36 (92%) vaginalt, 3 fødte ved sectio - primært pga dystoci. Alle kvinder brugte samme mængde Clobetasol under graviditeten som før graviditeten og ingen havde opblussen i sygdommen under graviditeten. 9/36 fik en episiotomi, 14/36 havde en grad 1 perineal bristning og 1/36 en grad 3 perineal bristning. Senfølger som Koebner fænomen er ikke beskrevet. Et retrospektivt studie af Nguyen et al blandt 33 kvinder undersøgte muligheden for remission under graviditet, behov for behandling under graviditet og sygdommens indflydelse på

forløsningsmetode (4). Blandt kvinderne fordelte niveauet af sygdom sig med 1/3 i hh v. mild, moderat og svær grad af Lichen sclerosus. Blandt 29/33 kvinder som havde påbegyndt behandling med topikal steroid før graviditeten, havde gennemsnitligt brugt topikal steroid i op til 28 mdr. før påvist graviditet. Blandt kvinder som brugte topikal steroid behandling før graviditeten ændrede behandlingsregimet sig ikke under graviditeten eller postpartum. Blandt 28/33 (82 %) af alle kvinderne som fødte spontant vaginalt, blev 2 kvinder forløst instrumentalt og 4 kvinder blev forløst ved et sectio. Kun ét sectio blev udført pga. svær grad af LS. Behandlingscompliance øgedes under graviditeten fra 69 % til 76 % men faldt post partum til 60 %.

Dalziel foretog en spørgeskemaundersøgelse blandt 45 kvinder som kom til kontrol af deres LS i en vulvaklinik, hvoraf 13 havde født. Heraf havde 10/45 gennemgået vaginale forløsninger med episiotomi, 2 med episiotomi og tangforløsning og én kvinde havde fået foretaget sectio (5).

Gavnligge effekter:

Topikal steroid synes ikke at have væsentlig indflydelse på forløsningsmetode og fosteret.

Compliance er vigtig hvorfor kontrolforløb under en graviditet bør overvejes.

Skadelige effekter:

Det er tvivlsomt om topikal behandling med steroid under en graviditet kan påvirke fostervægten

Balance mellem gavnlige og skadelige effekter:

Topikal steroid behandling synes at være ikke skadelig for en graviditet pga. lille risiko for systemisk absorption og synes at kunne stabilisere LS under en graviditet, således at forværring under en graviditet muligvis ikke optræder. Andre topikale lægemidler kan ikke anvendes til behandling af LS under en graviditet.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ikke påvist bivirkninger ved topikal steroid behandling hos gravide	2a
Topikal behandling med steroid kan anvendes til lakterende kvinder.	Ia
Vaginal fødsel er ikke forbundet med generelt øget risiko for perineal og vaginal skade	3b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kvinder med LS kan anvende topikal steroid under en graviditet	B
Kvinder med LS kan føde vaginalt	B

Referencer:

1. Günthert AR et al. Early onset vulva Lichen sclerosis in premenopausal women and oral contraceptives. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 137: 56-60.
2. Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. C Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 26;(10)
3. Trokoudes d, Lewis FM. Lichen sclerosis – the course during pregnancy and effect on delivery. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33 (12): 466-468.
4. Ngyyen Y, Bradford J, Fischer G. Lichen sclerosis in pregnancy: A review of 33 case. Aust N Z Obstet Gynecol, 2018, Dec; 58(6):686-689.
5. Dalziel KL. J Reprod MED 1995, 5; 40(5): 351-354.

Implementering:

Behov for regionale retningslinjer:nej, DSOG guidelines er tilstrækkelig, ellers anvendes internationale retningslinjer

Behov for netværksgruppe:DSVL formidler regionale netværksgruppe

Behov for systematisk undervisning:DSOG og Dansk dermatologisk selskab har systematisk undervisning af kursister i emnet som led i hoveduddannelseskurser

Kodning:

Diagnosekoder:

Lichen sclerosis

DL900B

Lichen atrophicus

DL900A

Sklerotisk eller atrofisk Lichen

DL900

Appendikser:

Appendiks 1: Generelle anbefalinger for udredning og behandling af Lichen sclerosus -
lommeudgave

Appendiks 2: Patientinformation om Lichen sclerosus

Appendiks 3: Patientinformation om vulvupleje / omsorg for slimhinder i vulva

Appendiks 4: COI for forfatterne

Appendiks 1:

Generelle anbefalinger om udredning og behandling af LS

Patienter med symptomer eller kliniske fund mistænkt for at være LS bør tilses af en læge med viden om LS.

Biopsi fra vulva kan overvejes ved:

- Usikker klinisk diagnose
- Ved manglende effekt af behandling efter indledende behandling
- Ved mistanke om malignitet

Fotografering af vulva og forandringer ved LS - kontrol kan overvejes, dette kan foretages med kolposkopi eller digitalt kamera

Patienter med LS kan anbefales

- Information til pt med oplysninger om at undgå for hyppig vask og sæbe - og undgå midler med parfume og lignende irriterende produkter?
- - ved intraktable kløe og sekundær lichen simplex chronicus bør man overveje om pt'en har udviklet en kontaktallergi overfor lokalsteroid og henvise til epikutantest i dermatologisk regi

Information til patienten med LS

- Mål med behandling er: reduktion af subjektive symptomer, forebyggelse af arvæv og atrofi såvel som cancer - sjældent remission
- Vulvapeje – folder bør udleveres til patient ved 1. konsultation
- Nødvendigheden af behandling bør understreges
- Risiko for præ-malignitet eller malignitet bør understreges overfor patienten ved diagnose tidspunkt
- Mulig risiko for anden autoimmun sygdom bør afklares
- Genetisk disposition? Hyppigere kontrol?

Patient perspektiv

Hvis du spørger en LS-patient hvad hun forventer af "lægen", så vil hun sige

- Ønske om tidlig behandlingsstart
- Holde sygdommen under kontrol for at undgå arvæv og kirurgi
- Undervisning af LS-patienten, især med fokus på daglig pleje
- Tværfagligt samarbejde

Appendiks 2: Patient brochure I

Lichen sclerosus

Hvad er lichen sclerosus?

Lichen sclerosus er en bindevævssygdom der bla. rammer slimhinderne på de ydre kønsdele. Sygdommen kan i sjældne tilfælde også ses på huden andre steder på kroppen. Der findes ikke nogen dansk betegnelse for sygdommen. Der er tale om en sygdom i slimhindens bindevæv som går til grunde og erstattes af et fastere bindevæv som ligner arvæv. Samtidig bliver slimhinden tyndere (atrofisk) og samtidig hvidlig og bleg.

Hvem får lichen sclerosus?

Lichen sclerosus ses hos både voksne og børn. Der er flere kvinder end mænd der rammes og der er en tendens til at sygdommen først viser sig efter overgangsalderen.

Kender man årsagen til lichen sclerosus?

Man kender ikke årsagen til lichen sclerosus. Sygdommen opstår således pludselig uden kendte provokerende faktorer. Muligvis pga. en ændring i ens immunforsvar. I nogle familier er der en øget forekomst af Lichen sclerosus.

Hvilke symptomer ses ved lichen sclerosus?

Lichen sclerosus kan hos kvinder give anledning til:

Intens kløe, svie, brændende fornemmelse og smerter

Smerter ved samleje

Blødning i slimhinden

I udtalte tilfælde kan der opstå:

Svind af skamlæberne

Forsnævring af skedeindgangen

Evt. sammenvoksninger, hvor LS-vævet lukket til hen over klitoris, ned over urinrørets åbning og i værste fald sker en tillukning af skeden også.

Hos mænd viser sygdommen sig ved:

Forsnævring af forhuden hvor forhuden er stram og ikke kan trækkes tilbage

Hvidlig misfarvning af slimhinden på forhuden og penishovedet.

Hvordan ser lichen sclerosus ud?

Lichen sclerosus bevirker at slimhinden på de ydre kønsdele bliver blege eller hvidlig misfarvet. Samtidig bliver slimhinden tyndere og let rynket. Forandringerne ses på de ydre og indre kønslæber hos kvinder, i mellemkødet og af og til også rundt omkring endetarmsåbningen. Det er ikke sjældent at der opstår små blødninger i slimhinden hvilket resulterer i en rød-blålig mørk misfarvning af slimhinden.

Hvordan stiller man diagnosen lichen sclerosus?

Det er lægen som stiller diagnosen lichen sclerosus. Hos mange patienter er det ud fra de synlige forandringer oplagt, at det drejer sig om lichen sclerosus, men ofte vil lægen tage en lille vævsprøve

som sendes til mikroskopisk undersøgelse hvor man kan påvise sygdommen. Det sker dog også at vævsprøven ikke bekræfter sygdommen, men at man vælger at fastholde diagnosen pga. oplagt klinisk mistanke.

Hvilken behandling anvendes ved lichen sclerosus?

Hos langt de fleste patienter med lichen sclerosus kan sygdommen holdes i ro på behandling med salver/cremer der indeholder binyrebarkhormon (steroider).

Man anvender sædvanligvis salver der indeholder et stærkt virkende steroid, f.eks. Dermovat.

Behandlingen gives ofte som en længerevarende daglig behandling i 4 uger efterfulgt nedtrapning til hver 2. dag i 4 uger og derefter en vedligeholdelsesbehandling hvor man påsmører salven 1- 2 gange om ugen.

Hvis symptomerne svinder helt, kan man holde behandlingspauser og genoptage behandlingen hvis symptomerne atter opstår.

Selvom sygdommen går i ro, vil der ofte til stadighed være en blegere slimhinde.

Er der behov for kontrol af lichen sclerosus?

Hos mange vil sygdommen være kronisk og derfor langvarig. Man kan se at sygdommen svinder spontant, men det er ofte hos børn i forbindelse med puberteten.

Lichen sclerosus øger risikoen for at der opstår celleforandringer på slimhinden som kan udvikle sig til hudkræft (plano-cellulært karcinom). Det anbefales derfor at man bliver kontrolleret hos sin praktiserende læge eller den speciallæge som normalt tilser patienten og at man i øvrigt henvender sig hvis symptomerne ikke bedres trods behandling, eller hvis der opstår sår som ikke heler eller der dannes knuder i området. Kontroller aftales individuelt.

Appendiks 3:Patient brochure II

Egen omsorg for vulva – hvis du har problemer med sarte slimhinder ved skedeåbningen

Hvad menes der med det?

Omsorg for slimhinderne i vulva hjælper med til at holde de ydre kønsorganer –genitalområdet - rask og frisk. Denne del af kroppen – vulva - er opbygget af hud, fugtige områder (slimhinder) og kirtler. Sekretet –udflådet fra skeden holder området rent og sundt og dette udflåd er normalt. Sekretet beskytter skeden, slimhinderne og huden.

Undgå så vidt muligt at klø og kradse.

Kan der være problemer med at vaske sine ydre kønsorganer - vulva?

Ja. Huden og slimhinderne i vulva er sarte. Det er vigtigt at undgå at vaske med for mange kemikalier, som kan irritere området. Undgå for hyppig vask, eller at gubbe for meget, når du tørrer dig. Undgå hårtørrer. Det kan irritere huden. Hvis du har problemer i vulva er det bedst at vaske med lunkent vand. Undgå at vaske med sæbe/shampoo/skumbad. Påsmør vulva med olie på f.eks. en vatrundel før du går i bad – mandelolie, olivenolie, jordnøddeolie eller lignende. Visse babyolier kan indeholde salicylsyre og dette kan give svie. Når du er i bad så skil dine kønslæber ad med fingrene og bad dem med vand.

Hvad med tøj?

Undgå for tæt siddende tøj, der forhindrer luft til området. Brug gerne undertøj af ren bomuld. Vask dit undertøj i miljø og hudvenlig sæbe og undgå skyllemidler.

Sov gerne uden trusser eller i det mindste med noget let og løstsiddende.

Hvad skal jeg gøre under menstruation?

Har du problemer, kan man købe hypo-allergene produkter af naturlig bomuld. Skift hyppigt.

Hvad er det ellers godt at vide?

Undgå så vidt muligt dagligt brug af trusseindlæg uden for menstruationsperioden. Medbring hellere et par rene trusser og skift en gang mere.

Brug ikke deodoranter, parfumer eller andre af den slags midler i skridtet.

Lad være med at vaske i skeden, for hyppig vask medfører en ændring af pH på huden og i skeden. Det bedste er en lav pH (højere surhedsgrad pga. mælkesyrebakterier, som er med til at holde skeden sund.)

Vask dig med vand og eller olie og tøm blæren efter samleje.

I perioder hvor huden føles ekstra sart kan du smøre dig med f.eks Warming basiscreme, Locobase repair, Decubal, Panthenol salve eller Ceridal morgen og aften. Ingen af cremerne indeholder parabener.

Brug evt. mandelolie som glidecreme.

Vi ved, at der er mange faktorer, der er medvirkende til sarte slimhinder ved skedeåbningen. Først og fremmest skede svamp og overforbrug af cremer herfor. Har du mistanke om, at du har svamp,

så få den behandlet med tabletter i stedet. Svampemidler er specielt rettet mod svamp, så de hjælper ikke, hvis det ikke er svamp, der giver irritationen. P-piller udtørre også slimhinderne hos nogen. Husk anden form for prævention, hvis du holder op eller holder en pause. Ved at arbejde med disse ting **kan** tilstanden bedres.

Appendiks 4:

COI for forfatterne:

Ingen af forfatterne har aktuelle COI.

Christina Damsted Petersen har tidligere modtaget undervisningshonorarer fra Astellas, Bayer og Boehringer-Ingelheim og er stifter af og tidligere formand for Dansk Selskab for Vulvalidelser.