



UiT Norges arktiske universitet

Institutt for klinisk odontologi

## **Bruk av glukokortikoider i oral medisin**

Glukokortikoider, bivirkninger til besvær?

Øyvind Aaøyen, Hanna P. Johansen, Lars Roger Dragland

Masteroppgave i odontologi, ODO-3901-1, mai 2023.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRAKT</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INNLEDNING</b> .....	<b>5</b>
1.1 MUNNSLIMHINNEN .....	6
1.2 TRANSMUKOSAL MEDIKAMENTOPPTAK OG FARMAKOKINETIKK.....	7
1.3 FYSIOLOGISKE FORDELER OG ULEMPER VED ORAL TRANSMUKOSAL LEGEMIDDELADMINISTRERING.....	8
1.4 GLUKOKORTIKOIDER .....	8
1.5 TOPIKALE STEROIDER I ORAL MEDISIN .....	9
1.6 ALTERNATIVE BEHANDLINGSMETODER.....	10
1.6.1 Fotodynamisk terapi (PDT).....	10
1.6.2 Fotobiomodulasjon (PBM).....	10
1.6.3 Kurkumin.....	11
1.6.4 Calcineurin inhibitorer.....	11
1.6.5 Hyaluronsyre.....	11
1.6.6 Plateberiket fibrin.....	12
<b>2 METODE</b> .....	<b>13</b>
2.1 SPØRREUNDERSØKELSE .....	13
2.2 LITTERATURUNDERSØKELSE .....	13
<b>3 RESULTATER</b> .....	<b>15</b>
3.1 GRUPPEFORDELING .....	15
3.2 BRUK AV STEROIDHOLDIG NESESPRAY .....	16
3.3 STEROIDHOLDIG KREM/SALVE/GEL .....	17
3.4 KLOBETASOL/DERMOVAT MUNNSKYLLE .....	18
3.5 SYSTEMISKE STEROIDER.....	19
3.6 BIVIRKNINGER.....	19
3.6.1 Bivirkninger av topikale steroider .....	20
3.7 BRUK AV IKKE-STEROIDHOLDIGE LEGEMIDLER/BEHANDLING .....	20
3.8 RESULTATER LITTERATURSØK .....	22
3.8.1 Nesespray.....	22
3.8.2 Dermovat/klobetasol.....	23
3.8.3 Prednisolon.....	23
3.8.4 Fotodynamisk terapi (PDT).....	24
3.8.5 Fotobiomodulasjon (PBM).....	24
3.8.6 Kurkumin.....	25

3.8.7	Calcineurin inhibitorer (CI).....	25
3.8.8	Hyaluronsyre (HA).....	26
3.8.9	Plateberiket fibrin (PRF).....	27
<b>4</b>	<b>DISKUSJON.....</b>	<b>28</b>
4.1	DISKUSJON AV METODE.....	28
4.2	DISKUSJON AV RESULTATER.....	28
4.3	DISKUSJON OM KLINISK RELEVANS.....	30
4.4	KONKLUSJON.....	30
<b>KILDER</b>	<b>.....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>VEDLEGG.....</b>	<b>37</b>

## Forord

Bruken av glukokortikoider har lenge har vært førstelinjebehandlingen for inflammatoriske orale slimhinnelidelser. I kroppen er glukokortikoider essensielle for å opprettholde og regulere normale funksjoner. I medisinsk betydning har glukokortikoider i mange tiår vært sentrale i behandlingen av autoimmune og inflammatoriske lidelser.

Vi ønsker i denne oppgaven å sjekke vindretningen i den forskningen som finnes for bruken av glukokortikoider i oral medisin, og samtidig få en pekepinn på bruken av glukokortikoider blant spesialistene i Norge som behandler orale slimhinnelidelser. Vi ønsker også å stille spørsmål om bruken av glukokortikoider er en blitt en gammel tradisjon, og kan erstattes med nyere ikke-steroidbehandling?

Vi vil gjerne takke alle som har bidratt med denne oppgaven. Takk til oralkirurg Thomas Brox for å ha gitt oss inspirasjon til å ta opp denne tematikken. Takk til førsteamanuensis ved institutt for matematikk og statistikk; UiT, Georg Elvebakk, for god veiledning til formidling av data som vi samlet inn i vår spørreundersøkelse. Takk til førsteamanuensis ved institutt for klinisk odontologi; Paula Frid, som tilfeldigvis hadde en åpen kontordør da vi hadde spørsmål. En stor takk til vår hovedveileder; professor ved institutt for klinisk odontologi Sigbjørn Løes under hele dette prosjektet, som har svart hurtig og presist på alle spørsmål vi har hatt.

Takk til Nils, Nora og Lasse for god hjelp og språklige tips, og Ila for sin datakyndighet.

Arbeidsfordeling:

Øyvind: forord, innledning (1.4, 1.6), metode: litteraturundersøkelse, resultat: litteratursøk (3.8). Diskusjon resultater og klinisk relevans. Konklusjonen.

Hanna: Innholdsfortegnelse, forord, innledning (1.1-1.3, 1.5), metode spørreundersøkelse, resultater: spørreundersøkelse (3.1-3.7), diskusjon av metode, diskusjon resultater og klinisk relevans.

Lars: Abstrakt, bidratt til metode spørreundersøkelse og til avsnitt 3.7.

## Abstrakt

Denne masteroppgaven tar for seg konsensus i bruk av glukokortikoider blant norske spesialister, retningslinjer og hva som finnes i litteraturen. Videre ønsker vi å sammenligne behandling av oraleslimhinne lidelser med glukokortikoider og ikke-steroidholdige alternativer. Metoden som ble brukt i denne undersøkelsen var en spørreundersøkelse sendt til spesialistene i Norge som oftest har konsultasjoner om behandling av orale slimhinnelidelser. Totalt 49 av 115 oralkirurger og maxillofacial kirurger deltok i undersøkelsen.

Resultatene viste at 27 av 49 brukte steroidholdig nesespray mot orale slimhinnelidelser, 17 av 49 brukte steroidholdig krem/salve/gel av og til eller ofte, og 19 av 49 brukte Klobetasol/Dermovat munnskyll ofte. Det var forskjeller mellom yrkesgruppene i behandlingsvarigheten for steroidholdig nesespray og krem/salve/gel, hvor DOT/Tk brukte oftest steroidholdig krem/salve/gel, mens privatpraktiserende brukte den lengste tiden på behandlingen. 24 av deltagerne oppga å ha opplevd bivirkninger i forbindelse med behandling av orale slimhinnelidelser med steroider, hvor åtte opplevde milde bivirkninger, fem moderate og åtte alvorlige som Cushing syndrom og diabetes. Ansatte på sykehus rapporterte flest bivirkninger, inkludert fire av syv alvorlige tilfeller.

Litteratursøket viser en rekke behandlingsformer for orale slimhinnelidelser som er undersøkt i ulike studier. En nesespray med flutikason ble funnet å ha god effekt etter seks ukers behandling, men noen pasienter opplevde bivirkninger som kvalme og sår hals. Klobetasol og triamcinolon var effektive i behandling av OLP og oral lichenoid sår, men noen pasienter opplevde bivirkninger som cushing, hirsutisme og skjøre kapillærer. Prednisolon var også undersøkt i en fireårs periode hos pasienter med oral pemfigus vulgaris og ble funnet å gi god effekt, men også bivirkninger som cushenoide tegn.

Basert på funnene i denne studien, kan retningslinjer for behandling av pasienter med orale slimhinne lidelser påvirkes, og studien kan bidra til økt kunnskap om ikke-steroidholdige alternativer. Dette kan føre til en mer variert og helhetlig behandlingsplan, som igjen kan forbedre behandling og omsorg for pasienter som lider av orale slimhinnelidelser.

# 1 Innledning

Topikale korikosteroider har lenge vært veletablert i behandlingen av inflammatoriske hud- og slimhinnelidelser. De som lider av orale slimhinnelidelser, er plaget i ulik grad. For noen et tilfeldig funn ved undersøkelse, mens hos andre går det ut over det daglige liv og livskvalitet, og det er behov for medikamentell behandling, topikal eller systemisk. Orale slimhinnelidelser som oral lichen planus rammer 0.2-25%(1), men for eksempel pemfigoid og pemfigus er langt mer uvanlige. Felles for disse og mange andre inflammatoriske slimhinnelidelser er at glukokortikoider er behandlingen som gis. Glukokortikoider er en effektiv behandling, men bivirkninger kan oppstå, og især de systemiske kan være uheldige og irreversible. Konsensus har lenge vært at topikale steroider ikke innebærer en stor risiko for uønskede systemiske bivirkninger. Fremdeles finnes det tilfeller hvor langvarig bruk av topikale steroider har forårsaket nedregulering av hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen og gitt binyrebarkinsuffiensi. Dette skjer fordi binyrene over tid blir atrofiske og ikke lenger i stand til å produsere de hormoner, inkludert kortisol, som behøves for å opprettholde normal funksjon (2).

I denne oppgaven ønsker vi å finne ut om det er konsensus i bruken av glukokortikoider blant spesialiser, retningslinjer i Norge og hva litteraturen beskriver angående behandling med glukokortikoider. Vi vil også sammenligne behandling med glukokortikoider og ikke-steroidholdige alternativer i behandlingen av orale slimhinnelidelser. For å få en mer helhetlig forståelse om topikale glukokortikoiders mulige bivirkninger, er det viktig å ha kjennskap til oppbygningen av oral munnslimhinne. En administrasjonsvei for medisin applisert lokalt i munnhulen kan absorberes til systemisk kretsløp og gi systemiske bivirkninger. Dette gjør vi rede for i senere, samt at vi tar for oss fysiologien og patofysiologien til kortisol, bivirkninger ved bruk av glukokortikoider og en beskrivelse av de mest kjente alternative behandlingene til glukokortikoider.

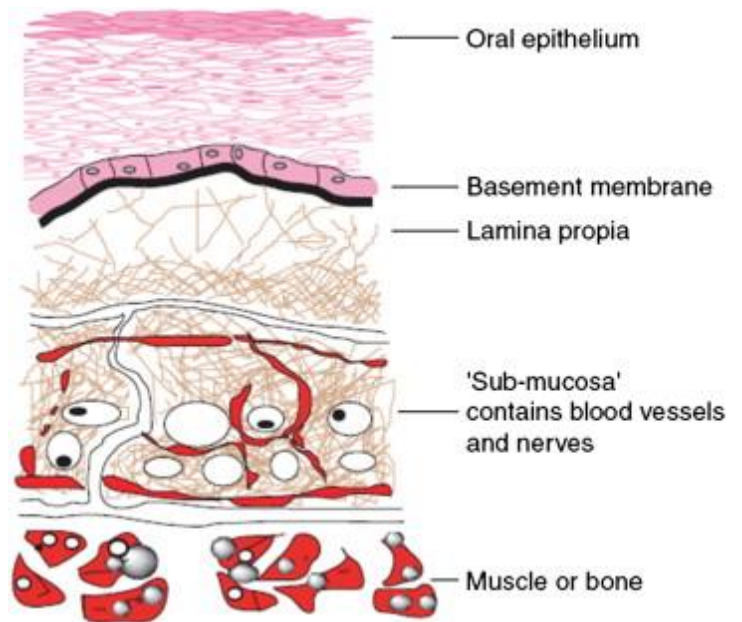
## 1.1 Munnslimhinnen

Både strukturen og de fysiologiske egenskapene til den orale munnslimhinnen er forskjellig fra epidermis. Munnslimhinnen er mer gjennomtrengelig, mindre keratinisert og er rikt vaskularisert, noe som gir den en stor evne til absorpsjon både lokalt og til den systemiske sirkulasjonen.

Den mukøse membranen som dekker den orale slimhinnen, *oral mukosa*, inkluderer både ikke-keratinisert mukosa, keratinisert mukosa og spesialisert mukosa. Ikke-keratinisert mukosa dekker ca 60% av overflaten i munnhulen, mens keratinisert og spesialisert mukosa dekker henholdsvis 25% og 15% (3) Den orale mukosa består av tre lag:

- 1) det ytterste laget, *oral epitel*, som består av flerlaget plateepitel og fungerer som en beskyttende barriere mot det eksterne miljøet i munnhulen.
- 2) Det mellomste laget som består av bindevev, *lamina propria*.
- 3) *Submukosa*, som er det nederste laget, inneholder bla. blodkar og nerver.

Graden av keratinisert epitel variere ut ifra hvor utsatt epitelet er for mekanisk stress og steder hvor lamina propria også er bundet til bein eller muskler vil submukosa være fraværende (4). Ikke-keratinisert mukosa omfatter bukkal, sublingual, labial og alveolar mukosa, den myke gane, kinn, lepper og vestibular fornix. Disse er ikke er særlig påvirket av mastikasjon (3,4).



Figur 1: illustrasjonen viser oppbygning av oral slimhinne (3).

## 1.2 Transmukosal medikamentopptak og farmakokinetikk

Munnhulen har lenge blitt studert for sitt potensiale til administrering av medikamenter, både systemisk og lokalt. Legemidler som absorberes gjennom den orale slimhinnen har fordelen av å kunne omgå den hepatiske førstegangspassasjen og unngå presystemisk eliminering i mage-tarmkanalen (3).

Den kontinuerlige eksponeringen av den orale slimhinnen for ulike stoffer og dens høye cellulære omsetningshastighet, gjør det bukkale vevet mer hardfør og mindre sårbart for lokal toksisitet eller irritasjon fra legemidler. Fraværet av Langerhans-celler i munnslimhinnen gir en økt toleranse for allergener (5). Kronisk bruk av legemidler i munnhulen er derfor mindre utsatt for utvikling av lokal vevssensibilisering og allergiske reaksjoner (5). Sammenlignet med slimhinner andre steder, er den bukkale slimhinnen en administrasjonsvei med høyere grad av kontroll og reproducerbarhet. Det gir også muligheten til å fjerne doseringsformen (tyggegummi, sugetabletter, plaster osv.) ved behov for å avslutte absorpsjonen av medikamentet (5).

Terapeutiske midler som tas peroralt, må overvinne hindringer for å nå det systemiske kretsløpet. Farmakokinetikk, grad av absorpsjon, distribusjon og eliminering er viktige faktorer for den terapeutiske effekten og bivirkningene av legemidlet. Dette avhenger av i hvor stor grad stoffet har de riktige fysiologiske og kjemiske egenskapene. For at et molekyl skal kunne passere gjennom biologiske membraner, bestående av en hydrofob overflate og et hydrofilt indre, må molekylet være amfipatisk (inneholde både hydrofobe og hydrofile komponenter), samt være relativt smått og i uionisert form (6). For terapeutiske stoffer er passiv diffusjon over membraner den viktigste transportmekanismen. Molekyler som vitaminer, aminosyrer, nukleotider og glukose kan trenge gjennom membraner med spesifikke transportmekanismer, som ofte er energikrevende (6).

Den perorale veien presenterer flere hindringer som kan redusere biotilgjengeligheten til de terapeutiske stoffene før det når den systemiske sirkulasjonen. Biotilgjengeligheten er den absorberte mengden av den aktive formen av et legemiddel som når sirkulasjonen uendret, og angir i hvilken grad stoffet er tilgjengelig. Denne definisjonen inkluderer ikke legemidler som topikale legemidler, som ikke går via den systemiske sirkulasjonen (7).



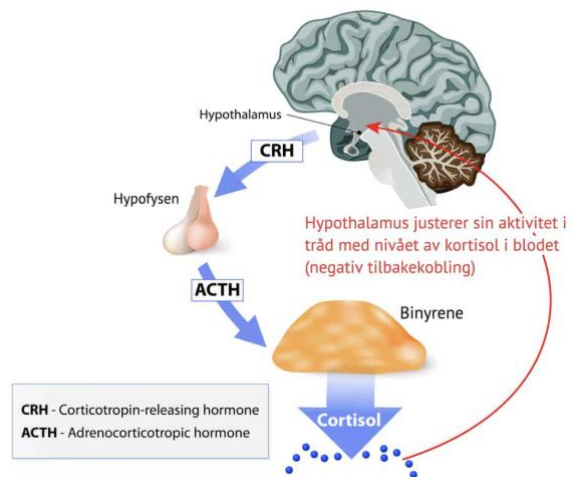
### 1.3 Fysiologiske fordeler og ulemper ved oral transmukosal legemiddeladministrering

Fordeler ved transmukosal administrering inkluderer rask effekt, unngåelse av hepatisk førstepassasjemetabolisme, raskt systemisk legemiddelopptak, økt biotilgjengelighet, presis lokalisering, og muligheter for direkte modifisering av vevspermeabilitet (hemming av protease, reduksjon av immunrespons) (5). Mengden enzymer og deres aktivitet i munnhulen er lav, og dermed gunstig ved levering av proteiner og peptider (3).

Av mengden topikale glukokortikoider som blir applisert på huden er det bare 0.14%-3.5% som når det systemiske sirkulasjonen (2). Den orale munnslimhinnen er anslått til å være 4-4000 ganger mer permeable enn huden, og forskjellige områder i munnhulen vil variere i absorpsjonsevne (3). Dette indikerer en stor usikkerhet rundt hvor mye TC som mulig kan nå systemisk sirkulasjon. Videre, kan man stille spørsmål om lesjoner og ulserasjoner uten et beskyttende ytre lag, muligens kan være enda mer gjennomtrengelig på grunn av at perforasjoner i overflaten. Dette er ennå er et ukjent dilemma, som vi ikke her tar for oss.

### 1.4 Glukokortikoider

Produksjonen av glukokortikoider (GK) i binyrene reguleres av hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen. Dersom HPA-aksen blir stimulert, vil hypofysens forlapp, skille ut adrenokortikotrop hormon (ACTH) i blodet (8). Dette hormonet vil stimulere binyrene til produksjonen av GK. Under normale omstendigheter skilles GK ut basert på døgnrytmen. For eksempel er utskillelsen størst på morgenen. I tillegg øker utskillelsen under stress (infeksjon, blødning, sult, angst) ved at adrenalin initierer utskillelse av ACTH (8). Dette gjør kroppen ved å sørge for at kroppen har nok næring ved å starte glukoneogenese, bryte ned fettmolekyler og proteiner. Resultatet er økt blodsukkerkonsentrasjon og energi til organene som trenger det (8). Dersom kroppen er i en vedvarende og stresset situasjon og GK-nivåene



Figur 2: Illustrasjon viser samspillet mellom hypothalamus, hypofyse og binyrene (8).

er forhøyet over en lengre tid, vil dette ha en rekke uheldige effekter som diabetes, hypertensjon, nedsatt immunforsvar, nedsatt sårtilhelning, fettakkumulasjon i ansikt (måneansikt, cushinoide trekk) og osteoporose (8).

Til tross for en rekke ulike effekter, er GK som brukt i terapeutisk øyemed, mest kjent for dens anti-inflammatoriske, immunsuppressive og analgetiske egenskaper. Disse tre egenskapene er aktuelle når en skal behandle orale slimhinnelidelser som f.eks oral lichen planus.

GK er fettløselig og vil lett diffundere over cellemembranen og over blod-hjerne-barrieren (BBB) (8). Dette gir en pekepinn på hvor involvert GK er i kroppens mekanismer. Siden GK hemmer sirkulerende immunceller ved å inhibere cytokinfrigjøring og reduserer antall sirkulerende immunceller, er GK blant de sterkeste antiinflammatoriske midlene vi kjenner til i dag (9). Spesielt blir makrofager og T-celler hemmet og effekten av histamin reduseres(9,10). En hevelse i forbindelse med en betennelse vil også reduseres da GK minsker permabiliteten i kapillærer (10).

Intracellulært binder GK seg til glukokortikoid-reseptoren (GR) og danner komplekser som går inn i cellekjernen og virker som transkripsjonsmodulatorer ved å enten hemme eller indukere spesifikke transkripsjonsfaktorer. Når bundet, hemmer komplekset nukleær faktor kappa B (NFkappaB). Dette hindrer dannelsen av cytokiner. Prostaglandiner, som også er sentrale i betennelsesreaksjoner, hemmes ved at GK hemmer fosfolipase A2 og cyklooksygenase-2-mRNA (COX-2)-ekspresjon (10,11). Terapeutisk deler man glukokortikoider inn i ulike grupper basert på hvor potente de er. I Norge deler vi disse inn i fire grupper (12):

1. Milde (hydrokortison).
2. Middels sterke (flumetason, triamcinolon).
3. Sterke (betametason, flutikason).
4. Ekstra sterke (klobetasol).

## 1.5 Topikale steroider i oral medisin

Topikale kortikosteroider har blitt brukt i over 50 år for behandling av inflammatoriske orale slimhinnesykdommer og er det mest forskrevne legemidlet i oral medisin. Den felles erfaringen og kunnskapen hos oral-medisinske spesialister og farmasøyter har gjennom årene

gjort kortikosteroider til førstevalget for inflammatoriske orale slimhinnsykdommer. Systemisk behandling er ikke vanlig blant allmenntannleger, og vanligvis håndtert av spesialistinstitusjoner for pasienter med mer alvorlige varianter av tilstandene, eller de som ikke responderer på topikal steroidbehandling (13).

## **1.6 Alternative behandlingsmetoder**

Under arbeidet med å kartlegge bivirkninger ved bruk av glukokortikoider, dukket det opp en rekke alternative behandlingsmetoder. Gjennom et systematisk litteratursøk ønsket vi å se på suksessraten i behandling med tradisjonelle glukokortikoider mot diverse alternative behandlinger. Vi har valgt å legge vekt på de vi anser som de mest etablerte alternativene. Under vil vi presentere virkningsmekanismen bak disse.

### **1.6.1 Fotodynamisk terapi (PDT)**

Behandlingen er basert på at fotosensitizere (PS), som er påført lesjonene, absorberer lys med en ideell bølgelengde (600-850 nm), og initierer en kjemisk forandring i vevet. Når PS absorberer bølgelengden(e), blir PS-molekylet eksitert og fører til at energi avgis og det til slutt dannes primært singlet oksygen (ROS) og oksiderte molekyler som hydroegenperoksider ( $H_2O_2$ ). Disse molekylene oksiderer essensielle cellekomponenter (proteiner, lipider, kolesterol) som igjen vil initiere til autofagi og apoptose. PDT kan også virke vaskulært ved at blodkar blir mer permeabelt og kardiameter endres. Dette forårsaker dannelse av ødem. Immunologisk kan PDT virke ved å øke frigjøring av cytokiner, som aktiverer immunforsvaret(14–16).

### **1.6.2 Fotobiomodulasjon (PBM)**

Ved behandling av orale mukosale sykdommer med PBM er målet å lindre smerte og helbrede sår. Det benyttes en laser som har en bølgelengde på rundt 600-950 nm, hvor penetrasjonen av laserstrålen er dypest og laserabsorpsjonen er høyest, med hemoglobin, myoglobin, mitokondrielt cytochrom c oksidase (CcO) og melanin som hovedkromoforer (17). Den nøyaktige virkningsmekanismen til PBM er ikke klar (18,19), men det antas at behandlingen stimulerer kollagenmetabolismen, sårheling og fremmer tilhelig (20). Selv om

den nøyaktige virkningsmekanismen ikke er kjent, rapporterer litteraturen fire mulige virkningsmekanismer (17).

### **1.6.3 Kurkumin**

Kurkumin er et polyfenol som kommer fra planten gurkemeie. Den inneholder antioksidanter og har antiseptiske, antikarsinogene og antiinflammatoriske egenskaper (22). Kurkumin har svært lav biotilgjengelighet, hvor 85% av dosen (tatt peroralt) passerer GIT uforandret. For å øke absorpsjonen, og dermed biotilgjengeligheten, er bromelain tilført stoffet (22).

Kurkumins anti-inflammatoriske egenskaper demper histamin-nivået og å stimulere kroppen til og produsere eget kortisol (22). Den er også en kraftig antioksidant og beskytter mot ødeleggelser forårsaket av frie radikaler (23). En annen egenskap er at kurkumin hindrer blodplater å binde seg til hverandre, noe som bidrar til at sirkulasjonen i det aktuelle området blir opprettholdt. Dette vil kunne bidra til en raskere tilhelingsprosess (22).

### **1.6.4 Calcineurin inhibitorer**

Calcineurin inhibitorer blir brukt for å håndtere autoimmune sykdommer. De er også viktig for å dempe immunforsvaret til pasienter som nettopp har gått gjennom organtransplantasjon (24). Det er en rekke ulike calcineurin inhibitorer som blir brukt klinisk. Blant de mest kjente går cyclosporin, tacrolimus og pimecrolimus igjen. I stedet for å gå gjennom hver og en av disse, tar vi for oss den generelle måte calcineurin inhibitorer virker på.

### **1.6.5 Hyaluronsyre**

Hyaluronsyre (HA) er et glykosaminoglykan i den ekstracellulære matrixen (25). Den finnes i bindevev, synovialvæske, embryonisk mesenkymal, hud, og en rekke andre organer og vev i kroppen. Den har også en nøkkelfunksjon i oralt vev som periodontalt vev, gingiva, PDL, alveolarbein og cementum (26). Som et mulig alternativ for glukokortikoider er HA involvert i mekanismer som celleproliferasjon, lokomosjon, stimulere og undertrykke immunforsvaret (25,26). HA har også evnen til å forbedre/hindre arrdannelse av hud (25). HA har ulike egenskaper hvorvidt det har høy eller lav molekylærvekt. Ved lav molekylær vekt så har HA angiogenetiske egenskaper, og er viktig for signal av skadet/ødelagt vev, samt mobilisering av immunceller. Ved høy molekylær vekt virker HA anti-angiogenetisk, demper immunforsvaret og stimulerer til beinproduksjon under sårtilhelning (25,26).

### **1.6.6 Plateberiket fibrin**

Plateberiket fibrin (prf) består av et nettverk med fibrin som promoterer til sårtilhelning og neovaskularisering. Prf inneholder en rekke biologiske substanser inkludert leukocytter og stimulerer til sårtilheling på tre ulike måter: 1) angiogenese, 2) immunrespons, 3) epitelproliferasjon (27). Siden blodplater er involvert i mekanismer som kjemotaxis, celleproliferasjon, angiogenese og remodelering; gjør dette prf interessant for bruk mot orale slimhinnelidelser (27).

## 2 Metode

### 2.1 Spørreundersøkelse

Formålet med denne undersøkelsen var å få en forståelse av bruken av glukokortikoider i behandling av orale slimhinnelidelser, samt behandlingsvarigheten og bivirkningene.

Dataene ble samlet inn gjennom spørreskjemaet: «Behandling av orale slimhinnelidelser» (vedlegg 1), som ble sendt ut til alle medlemmer av norsk forening for oral kirurgi og oral medisin (NFOKOM) via nettskjema.no. Skjemaet var tilgjengelig for deltagelse 30. august til 10. oktober 2022, og deltagelsen var frivillig og anonym. Under denne perioden deltok 49 av 115 oralkirurger (42.5%) ved å besvare skjemaet. Skjemaet inneholdt 13 spørsmål om arbeidsplass, antall konsultasjoner, hyppigheten av bruk av ulike medisiner, behandlingsvarighet og bivirkninger. Det inkluderte også spørsmål om bruk av ikke-steroidholdige legemidler, og hvor stor andel av pasienter med autoimmune orale slimhinnelidelser de behandler med steroider. Alle deltagere fikk også muligheten til å kommentere spørreundersøkelsen før de leverte inn besvarelsen. De innsamlede dataene ble organisert ved hjelp av Excel.

Spørsmål hvor lenge (antall uker) en behandling varte, fikk deltagerne svare med fritekst. Gjennomsnittlig og maksimal behandlingsvarighet ble beregnet ved at middelveidien i svaret ble brukt for å regne ut gjennomsnittet og høyeste antall uker ble brukt for å finne ut maksimal behandlingsvarighet. Grupper med kombinerte arbeidsplasser er på enkelte spørsmål ekskludert, fordi vi ønsket å undersøke om det var noen forskjeller mellom yrkesgruppene.

### 2.2 Litteraturundersøkelse

I litteraturen utførte vi søket for å finne relevante artikler om tradisjonell behandling av orale slimhinnelidelser (glukokortikoider). Vi satt en tidsbegrensning på artikler som ikke var eldre enn til 1999, og vi ønsket treff på søk som kunne gi oss artikler med de aktuelle behandlingsformer fra spørreundersøkelsen (salve/krem/munnskyl, nespray, Prednisolon) (tabell 1).

I søket for å finne alternativer i behandling av orale slimhinnelidelser ekskluderte vi artikler som var mer enn fem år gamle og inkluderte kun RCT og meta-studier. Vi sorterte vekk, ved

hjelp av overskrifter, artikler som åpenbart ikke omhandlet det vi skulle skrive om. Etter å ha gått igjennom artiklene, sorterte vi ut duplikater og artikler som ikke var relevant. Vi inkluderte kun artikler som tok for seg behandlingsmetoder som ble nevnt i minst to ulike artikler (tabell 2). Det medførte at behandlingsmetoder som lakris, lycopene, seleniumskapsler, spirulina etc, ikke ble inkludert.

Søkeord	Treff	Selektert
Fluticasone «oral lichen planus»	3	1
«topical corticoosteroids» «oral lesions» outcomes	7	3

Tabell 1. Søkeord, treff og selekterte artikler som ble brukt i litteratursøket om tradisjonell behandling av orale slimhinnelidelser (glukokortikoider).

Søkeord	Treff	Seleksjon	Resultat
Oral lichen planus corticosteroid therapies	33	20	19
Oral pathology dermovate	1	1	1
Oral cavity mucosa treatment vas	11	3	1
Oral cavity lesions treatment vas	14	3	-
Oral lesions treatment vas	41	11	2
Oral lesions thongprasom	5	5	-

Tabell 2. Søkeord, treff, selekterte artikler og endelig resultat som ble brukt i litteratursøket for å finne alternative behandlinger i behandling av orale slimhinnelidelser.

### 3 Resultater

#### 3.1 Gruppefordeling

Av 49 besvarelser var det flest som i hovedsak jobbet som privatpraktisene med 19 deltagere, 12 på sykehus, 8 på fakultet, 4 jobber i den offentlige tannhelsetjenesten. På dette spørsmålet var det mulig å svare på mer enn ett alternativ og 6 deltagere svarte at de jobbet i to grupper. Totalt (inkludert kombinerte yrkesgrupper) er gruppefordelingen rangert fra størst: privatpraktiserende (49%), sykehus (32.7%), fakultet (20.4%) og DOT/Tk (den offentlige tannhelse tjenesten) (10.2%), gruppefordelingen er vist i tabell 3. Grupper med kombinerte arbeidsplasser er på enkelte spørsmål ekskludert, når vi ønsket å undersøke om det var noen forskjeller mellom yrkesgruppene.

Hvor jobber du hovedsakelig?	Antall n (%)
Privat praktiserende	19 (38.8)
Sykehus	12 (24.5)
Fakultet	8 (16.3)
DOT/Tk	4 (8.2)
Sykehus/privat praktiserende	3 (6.1)
Fakultet/privat praktiserende	1 (2.0)
Sykehus/fakultet	1 (2.0)
DOT/Tk/privat praktiserende	1 (2.0)

*Tabell 3: yrkesgruppefordeling blant deltagerne i spørreundersøkelsen. Kombinerte grupper som sykehus/privat praktiserende, fakultet/privat praktiserende, sykehus/fakultet og DOT/TK/privat praktiserende ble på enkelte spørsmål ekskludert for å undersøke om det var noen forskjeller mellom yrkesgruppene.*



### **Konsultasjoner pr. mnd.**

På spørsmålet om antall konsultasjoner pr. mnd. vedrørende orale slimhinnelidelser kunne deltagerne velge mellom fire alternativer: *under 5, mellom 5-10, mellom 10-15 og over 15* konsultasjoner pr. mnd uavhengig av hvor deltagerne jobbet svarte 49% at de hadde mellom 5-10 pasienter pr. mnd. pasienter med orale slimhinnelidelser. 18.4% av deltagerne hadde færre enn 5 eller over 15 konsultasjoner pr. mnd. og 14.3% hadde mellom 10-15.

Fordelt etter yrkesgrupper (deltagere med kombinerte yrkesgrupper ble ekskludert) er det sykehusene (n= 12) og DOT/Tk (n=4) som ser flest pasienter med gjennomsnittlig 10-15 konsultasjoner pr. mnd. Fakultets (n=8) og den privatpraktiserende (n=19) gruppen hadde i gjennomsnitt 5-10 konsultasjoner pr. mnd.

## **3.2 Bruk av steroidholdig neseppray**

Av totalt 49 svarte 22 deltagere (44.9%) at de *aldri* benyttet seg av steroidholdig neseppray i behandlingen av orale slimhinnelidelser, 15 (30.6%) svarte *sjeldent*, 10 (20.4%) brukte *av og til*, og 2 (4.1%) av de spurte brukte *ofte* steroidholdig neseppray. Begge som svarte at de *ofte* forskrev neseppray jobbet på sykehus eller som privatpraktiserende. Fordelt etter yrkesgrupper (kombinerte yrkesgrupper ekskludert) svarte fakultetet (n=4) og DOT/Tk (n=4) svarte de *av og til* forskrev steroidholdig neseppray, sykehusgruppen (n=12) og privatpraktiserende (n=19) svarte *sjeldent*.

### **Behandlingsvarighet steroidholdig neseppray**

Deltagerne fikk spørsmål om varighet av behandlingen med steroidholdig neseppray, de ble spurt «*hvor lenge varer en typisk behandling med neseppray? Antall uker*», her fikk deltagerne oppgi antall uker i fritekst.

Av de som svarte at de benyttet steroidholdig neseppray (n=26) i behandlingen av orale slimhinnelidelser varte den gjennomsnittlige 2.8 uker med en maksimal behandlingstid på 3.0 uker. Den lengste behandlingstiden med denne behandlingen var 12 uker. Deltagere som svarte *aldri* (n=23) og som likevel oppga behandlingsvarighet ble ikke regnet med i gjennomsnitts- eller maksimal behandlingstid, og ble ekskludert fra yrkesgruppedelingen. En deltager oppga at de *ofte* brukte neseppray i behandlingen og at varigheten varer «*etter behov*», ble heller ikke medregnet. Behandlingsvarigheten fordelt på ulike yrkesgrupper er vist i tabell 4.

Grupper	Gjennomsnitt behandlingsvarighet (uker)	Maksimal behandlingsvarighet (uker)
Privat praktiserende (n=8)	2.8	2.9
Sykehus (n=8)	3.6	3.8
Fakultet (n=4)	2.8	2.8
DOT/Tk (n=2)	2.5	3

Tabell 4: gjennomsnittlig behandlingsvarighet og maksimal behandlingsvarighet ved bruk av steroidholdig neseppray fordelt etter yrkesgrupper (kombinerte yrkesgrupper ekskludert).

### 3.3 Steroidholdig krem/salve/gel

Av de spurte svarte 17 (34.7%) at de *av og til* eller *ofte* benyttet seg av steroidholdig krem/salve/gel i behandlingen, 12 (24.5%) brukte *sjeldent* og 3 (6.1%) *aldri*. Fordelt etter yrkesgrupper (kombinerte yrkesgrupper ekskludert) oppgir DOT/Tk (n=4) at de *ofte* bruker steroidholdig krem/salve/gel i behandlingen. Mens resterende grupper bruker av *av og til*.

#### Behandlingsvarighet

Den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten av de som oppgir at de bruker steroidholdig krem/salve/gel er 3.4 uker og en maksimal behandlingsvarighet på 3.7 (tabell 5). En av de spurte oppgir at de *av og til* benytter seg av steroidholdig krem/salve/gel, men oppgir at pasient smører selv på ved behov. Den lengste rapporterte behandlingsvarigheten i 10 og 10-14 uker.

Grupper	Gjennomsnitt behandlingsvarighet (uker)	Maks. behandlingsvarighet i (uker)
Privat praktiserende (n=17)	3.9	4.4
Sykehus (n=11)	2.4	2.6
Fakultet (n=7)	3.1	3.1
DOT/Tk (n=4)	5.4	5.5

Tabell 5: gjennomsnittlig behandlingsvarighet og maksimal behandlingsvarighet ved bruk av steroidholdig krem/salve/gel fordelt etter yrkesgrupper (kombinerte yrkesgrupper ekskludert).

### 3.4 Klobetasol/Dermovat munnskyll

Blant deltagerne svarer 19 (38.8%) at de *ofte* bruker klobetasol/Dermovat, 16 (32.7%) svarer *av og til*, 8 (16.3%) svarer *sjelden* og 6 (12.2%) svarer at de *aldri* bruker denne behandlingen.

Fordelt etter yrkesgruppe (kombinerte yrkesgrupper ekskludert) er det lik fordeling og gjennomsnittlig svarer alle gruppene at de *av og til* bruker denne behandlingsformen. Fordelt på hvilke grupper som i størst grad svarer at de *ofte* benytter seg av klobetasol/Dermovat er fordelingen DOT/Tk hvor 3 (75%) svarer *ofte*, mens 5 (41.7%) av de spurte i sykehusgruppen, privat praktiserende 6 (31.6%) og fakultet 1 (12.5%).

#### Behandlingsvarighet

Den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten av de som oppgir at de bruker klobetasol/Dermovat munnskyll (n=42) er 3.5 uker, og med en gjennomsnittlig maksimal behandlingstid på 3.8 uker. Fire deltagere oppgir et behandlingsintervall bestående av nedtrapping over henholdsvis en, tre, fire og ti uker. Lengste behandlingsvarighet var 8, 6 og 10 uker. Et svar ble ekskludert fra gjennomsnitts- og maksimal behandlingsvarighet fordi deltager oppga et annet legemiddel enn det som ble spurt om.

Fordelt etter yrkesgrupper (tabell 6) (kombinerte yrkesgrupper er ekskludert) er det den privatpraktiserende gruppen og DOT/Tk som behandler lengst. I begge gruppene er det til sammen seks deltagere som oppgir at de behandler opp til eller over seks uker.

Grupper	Gjennomsnitt behandlingsvarighet i uker	Maksimal behandlingsvarighet i uker
Privat praktiserende (n=15)	4.3	4.9
Sykehus (n=12)	2.3	2.5
Fakultet (n=7)	2.6	2.7
DOT/Tk (n=3)	6	6

Tabell 6: gjennomsnittlig behandlingsvarighet og maksimal behandlingsvarighet ved bruk av klobetasol/Dermovat munnskyll fordelt etter yrkesgrupper (kombinerte yrkesgrupper er ekskludert).

### 3.5 Systemiske steroider

I undersøkelsen svarer 15 (30.6%) at de *aldri* bruker systemiske steroider i behandlingen av orale slimhinnelidelser, 24 (49%) svarer *sjelden*, 10 (20.4%) bruker denne behandlingen *av og til*. Det er ingen oppgir at de *ofte* bruker at de bruker systemiske steroider. Gjennomsnittlig blant yrkesgruppene (kombinerte yrkesgrupper er ekskludert) svarer alle grupper at de *sjelden* bruker systemiske steroider.

#### Behandlingsvarighet

Gjennomsnittlig behandlingsvarighet totalt i gruppen blant de som bruker systemiske steroider (n=34) er 2.7 uker og med en maksimal behandlingsvarighet på 3.0 uker (tabell 7). Fem deltagere nevner nedtrapping over 1-2, 2-3 eller 3-4 uker. Lengste behandlingsvarigheten var 6 og 14 uker. Deltagere som svarer at de *aldri* bruker systemiske steroider som likevel oppgir behandlingsvarighet er ekskludert.

Grupper systemiske steroider	Gjennomsnitt behandlingsvarighet i uker	Maksimal behandlingsvarighet i uker
Privat praktiserende (n=14)	3.0	3.4
Sykehus (n=11)	3.1	3.3
Fakultet (n=7)	2.1	2.2
DOT/Tk (n=4)	4	4

Tabell 7: gjennomsnittlig behandlingsvarighet og maksimal behandlingsvarighet ved bruk av systemiske steroider fordelt etter yrkesgrupper (kombinerte yrkesgrupper er ekskludert).

### 3.6 Bivirkninger

Deltagere fikk svare ja/nei, og i tillegg kommentere i fritekst hvilke bivirkninger de har opplevd under behandlingen. Av de 49 deltagerne i spørreundersøkelsen oppgir 21 (49%) at de har opplevd bivirkninger i forbindelse med behandling av orale slimhinnelidelser med steroider. Åtte rapporterte om *milde* bivirkninger som: soppinfeksjon/candida, rødhet i huden. Fem deltagere hadde opplevd *moderate* bivirkninger som smaksendringer, munntørrehet, atrofisk slimhinne/sårdannelse og svie. Åtte rapporterte om *alvorlige* bivirkninger som Cushings syndrom, ustabil blodsukker, blodsukkerstigning og diabetes.

Fordelt etter yrkesgrupper (kombinerte yrkesgrupper ekskludert) er det sykehuset som rapporterer flest bivirkningene i spørreundersøkelsen; 47.1% av de rapporterte bivirkningene (tabell 8), og 4 av 7 alvorlige bivirkninger i yrkesfordelingen (tabell 9).

	Antall (% i gruppe) rap. biv	% av totale rapporterte biv. (n=17)
Privat praktiserende (n=19)	6 (31.6)	35.3
Sykehus (n=12)	8 (66.7)	47.1
Fakultet (n=8)	1 (12.5)	5.9
DOT/Tk (n=4)	2 (50.0)	11.8

Tabell 8: rapporterte bivirkninger fordelt etter yrkesgrupper (kombinerte yrkesgrupper er ekskludert).

	Privat praktiserende	Sykehus	Fakultet	DOT/Tk	Ant. bivirkninger
Alvorlig	2	4	-	1	7
Moderat	3	1	1	-	5
Mild	1	3	-	1	5

Tabell 9: antall rapporterte bivirkninger fordelt etter alvorlighetsgrad og yrkesgruppe (kombinerte yrkesgrupper er ekskludert).

### 3.6.1 Bivirkninger av topikale steroider

Av de 21 som oppgir å ha opplevd bivirkninger under behandlingen og oppgir at de *aldri* bruker systemiske steroider er det fem som har fått bivirkninger. En har opplevd *alvorlig* bivirkninger som ustabil blodsukkerregulering hos pasient med diabetes og cushing. To svarer at de har opplevd *moderate* bivirkninger (atrofi av slimhinner, smaksendringer og munntørhet) og to *milde* (rødhet i huden, candidose).

## 3.7 Bruk av ikke-steroidholdige legemidler/behandling

Undersøkelsen spurte deltagerne om de har benyttet seg av ikke-steroidholdige legemidler/behandling mot orale slimhinnelidelser, de fikk svare ja/nei og kommentere i fritekst hvilket de har brukt. 14 (28%) svarer at de har benyttet seg av ikke-steroidholdig legemidler/behandling. Behandling/legemidler nevnt er Andolex, antimykotiske preparater,

munnskylling med tetracyklin, overflateanestesi gel/spray, Protopic, laserbehandling, karvefrølje og Mycostatin. Klorheksidinholdig munnskyll ble nevnt som et tillegg ved renholdsproblemer.

### 3.8 Resultater litteratursøk

Tabell 10 viser en oversikt over funn i litteraturen, hvilke kortikosteroider brukt, behandlingsvarighet, effekt, rapporterte bivirkninger og administreringsform.

Kilder	Potens	Varighet	Effekt	Bivirkninger	Behandlingsform
28	III	6 uker	God effekt.	58%	Spray
29	IV	24 uker	46% remisjon	13.7***	Munnskyll
30	Systemisk	36 uker	God, men 52% opplevde tilbakefall minst en gang*	80%	Tabletter
31	Systemisk	8 uker	70% opplevde god effekt**	Terapiformen som gav flest bivirkninger	Tabletter
29	III	24 uker	36% remisjon	-	Munnskyll
29	IV	24 uker	20% remisjon	13.7%***	Salve/gel
29	III	24 uker	25% remisjon	-	Salve/gel

Tabell 10: \*Tilbakefall skyldtes hovedsakelig avbrutt behandling under studien. \*\*Klobetasol ble brukt som tilleggsbehandling. \*\*\*Studien skilte ikke på hvilken behandlingsform som gav bivirkninger.

#### 3.8.1 Nesespray

En studie fra 2002 sammenlignet flutikasone propionat (nesespray) og munnskyll med betamethason natriumfosfonat i behandlingen av oral lichen planus. Behandlingen gikk over 6 uker for hver av preparatene med 2 ukers pause mellom. Flutikasone propionat ble brukt i 6 uker (50 µg, 2 spray pump 4 ganger daglig). 5 pasienter kunne ikke fortsette behandlingen med spray mer enn 3 uker på grunn av bivirkninger. Rapporterte bivirkninger var kvalme, hevelse i munnen, dårlig smak og lukt, vanskeligheter med påføring av legemiddelet, munntørrhet, sår hals, rød og smertefull tunge, pseudomembranøs candidose. De fant at pasienter i større grad aksepterte spray-applikasjonen enn munnskyll, selv om det var rapportert om bivirkninger ved bruk av flutikasone propionat (28).

### 3.8.2 Dermovat/klobetasol

En oppfølgingsstudie av pasienter med oral lichen planus og oral lichenoide sår, sammenlignet effektiviteten av behandling gitt med klobetasol (potens IV) og triamcinolone (TA) (potens II). Behandlingsvarigheten var 20 dager med 40 dagers nedtrapping og 4 måneders vedlikeholdsfasen. Studien skilte pasientene i to hovedgrupper, gruppe A (n=51): konstante symptomer eller hyppige utbrudd. Gruppe B (n=26): utbrudd etterfulgt av en lang symptomfri periode. Gruppe A ble behandlet med klobetasol og gruppe B ble behandlet med TA. Etter vedlikeholdsbehandlingen var det 59% i gruppe A som opplevde fullstendig tilheling. I gruppe B opplevde 41% tilheling. Det var kun pasientene som ble behandlet med klobetasol som opplevde bivirkninger (13.7%) i form av cushingoide tegn, hirsutisme og skjøre kapillærer. Dette oppsto i oppstartsfasen og bedret seg ved doseredusering. 15 pasienter trengte ytterligere vedlikeholdsbehandling utover de 6 første månedene. Disse 15 pasientene fikk monitorert HPA-aksen. I denne gruppen viste 6.7% tegn på HPA-akse-inhibisjon, men ingen symptomer på binyrebarkhemming (29). Studien konkluderte med at pasienter med mest uttalte symptomer, har behov for behandling med klobetasol (munnskyll) i minst 6 måneder (29).

### 3.8.3 Prednisolon

En studie fra 2022 (30) fulgte 47 pasienter med oral pemfigus vulgaris (OPV) over en periode på fire år. Her må det understrekes at OPV er en sjelden og i utgangspunktet dødelig sykdom, så behandlingsregimet vil ikke være helt det samme som ved behandling av OLP.

Initialt ble pasientene behandlet med 1 mg/kg daglig med prednisolon. Etter 4-6 uker fikk alle pasienter 40 mg prednisolon. Hvis det ikke oppstod bedring eller nye lesjoner oppstod, ble azathioprine (AZA) (maksimal døgndose 200 mg) brukt i tillegg til behandlingen med prednisolon. Prednisolon ble gradvis, over en periode på 9 måneder trappet ned til 5 mg annenhver dag. Under behandlingen opplevde alle pasienter, unntatt en, fullstendig tilheling. 65.96% av pasientene opplevde bivirkninger i forbindelse med behandlingen. 80% av deltagerne som ble behandlet med prednisolon alene, opplevde bivirkninger, mens i gruppen som fikk tilleggsbehandling med AZA, opplevde halvparten bivirkninger. Noen bivirkninger som oppstod var alvorlige som cushingoide tegn. Alle bivirkninger ble redusert ved doseredusering. Studien konkluderte med at lavdosering av prednisolon og tilleggsbehandling med AZA hos pasienter som ikke opplever bedring, gir god klinisk effekt og kan være et alternativ til økning i dosering av prednisolon og eventuelle bivirkninger (30).



En retrospektiv studie fra Italia, sammenlignet pasienter som hadde fått ulike typer behandling mot OLP. Selv om 70% av pasientene hadde god effekt av Prednisolon, så var dette behandlingen hvor det ble rapportert flest bivirkninger (31).

### **3.8.4 Fotodynamisk terapi (PDT)**

En RCT-studie så på bruken av PDT og tradisjonell steroidbehandling (Triamcinolone acetonide 0.1%, salve), i kombinasjon, for å behandle OLP. Åtte pasienter med bilaterale lesjoner (16 flater) deltok under hele studien. På den ene siden mottok deltagerne PDT-behandling tre ganger fordelt på 14 dager. På den andre siden mottok deltagerne stråling i form av «sham-laser». Etter tre uker mottok samtlige pasienter steroide-behandling (i kombinasjon med Nystatin) tre ganger per dag i fire uker. Hele studien varte i 7 uker. Resultatene fra studien viste blant annet at forbedringen på siden som mottok PDT i to uker var signifikant (32).

To meta-analyser sammenlignet blant annet PDT under behandling av OLP, mot tradisjonell steroide-behandling. Resultatene fra studiene viste at det ikke var noen signifikant forskjell i resultater mellom PDT og steroidebehandling. Den ene studien rapporterte om færre bivirkninger (kun brennende ubehag under stråling som gikk over med en gang) enn steroidbehandling (33). Den andre studien rapporterte ikke om bivirkninger fra gruppen som mottok PDT (34).

Jajarm et al. (2018) så på effekten av ulike fototerapier i forbindelse med behandling av OLP. Resultatene fra denne studien gav ingen statistisk signifikant forskjell i endring av lesjonene før og etter behandlingen (35).

Sridharan et al. (2021) sammenlignet en rekke ulike behandlingsmetoder for OLP, deriblant PDT. Resultatene viste en signifikant reduksjon av smerter hos deltagerne som mottok PDT. Det ble ikke rapportert om noen bivirkninger (36).

### **3.8.5 Fotobiomodulasjon (PBM)**

Tre metastudier (34,35,37) så på effekten av PBM i behandling av OLP, sammenlignet med tradisjonell behandling. Den ene studien viste at PBM hadde en signifikant effekt og var like effektiv som steroide-behandling når en målte resultater opp mot smerter og størrelsene på lesjonene. PBM viste seg å være mer effektiv når en så på alvorlighetsgraden av lesjonene (35). Den andre og tredje studien viste samme resultater med bedring hos deltagerne, samtidig

som det ikke var noen signifikant forskjell i resultatene mellom PBM og steroider (34,37). Den tredje studien fulgte opp pasientene ett år etter behandlingen og også her var resultatene det samme som ved behandling med steroider (34).

En RCT-studie undersøkte effekten av PBM, sammenlignet med klobetasol (0.05%), hos pasienter med OLP. 34 personer var med i studien. Kontrollgruppen fikk påført klobetasol 3 ganger daglig i 30 dager. PBM-gruppen mottok behandling 2 ganger i uken i 30 dager. Evalueringen ble gjort en gang i uken under behandlingen og etter 30, 60 og 90 dager. Begge gruppene opplevde bedring og det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom klobetasol og PBM. Det ble ikke rapportert om bivirkninger hos noen av gruppene (38).

### **3.8.6 Kurkumin**

En studie delte deltagerne, som hadde oral submukøs fibrose, i tre grupper basert på behandlingen de mottok: 1) en gel av kurkumin, 2) en gel av HA og TA, 3) en kombinasjon av alle tre. Deltagerne skulle smøre på preparatet tre ganger daglig i 6 uker. Selv om kurkumin hadde en terapeutisk effekt, opplevde deltagerne i gruppe 3 mest positiv forandring (39).

En meta-analyse sammenlignet flere ulike behandlinger mot OLP. Resultater viste at kurkumin ikke gav noen smertelindring (40).

Kia et al. (2020) sammenlignet effekten av Prednisolon mot nano-curcumin (nano-partikler for å øke biotilgjengeligheten), i behandling av OLP. Gruppe A tok kurkumin-kapsler (80 mg) etter frokost. Gruppe B tok prednisolon-kapsler (10 mg) etter frokost. I mer alvorlige former for OLP tok noen deltagere opp mot 35mg med Prednisolon-kapsler. Resultatet viste at grad av smerte, brennende sensasjon og størrelse på lesjonene, ble mindre i begge grupper og det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Studien konkluderte med at nano-curcumin kan være et alternativ for tradisjonelle steroide-behandlinger. Det konkluderte også med at dosen med kurkumin er viktigere enn varigheten av behandlingen (41).

### **3.8.7 Calcineurin inhibitorer (CI)**

Lodi et al. (2020) sammenlignet virkningen av CI mot steroider i behandlingen av OLP. De fant at tacrolimus (en CI) hadde signifikant høyere effekt (bortfall av smerter og bortfall av kliniske symptomer), sammenlignet med klobetasol. Tacrolimus sammenlignet med TA viste at tacrolimus ikke gav noen signifikant bedring blant deltagerne. Av totalt tolv studier som ble

analysert viste en studie høyere insidens av bivirkninger hos deltagerne som fikk steroidebehandling. De resterende studiene viste høyere insidens av bivirkninger hos deltagerne som mottok CI. Disse funnene ble gradert til å ha lav/veldig lav evidens. Forfatterne skriver at selv om det kan se ut til at CI (tacrolimus) kan være mer effektiv enn steroider, likevel er de forsiktige med å konkludere fordi evidensen er lav til veldig lav (40).

Tre andre meta-analyser (42–44) sammenlignet CI (tacrolimus) mot ulike steroider i behandlingen av OLP. Resultatene viste at det ikke var noen statistisk signifikant forskjell i effektiviteten mellom CI og steroider (primært klobetasol og TA), men at behandling med CI gir flere bivirkninger. De rapporterte bivirkningene var både lokale og systemiske, og ble satt som milde (42–44). En av meta-studiene konkluderte med at tacrolimus bør være førstevalget dersom en pasient ikke responderer på steroide-behandling (44).

En RCT-studie undersøkte forskjellen mellom behandling av OLP med tacrolimus (0.1%) og klobetasol (0.05%) fant ingen forskjell i størrelsen på lesjonen eller smertebilde. Én deltager rapporterte om dårlig mage og kvalme ved behandling med topikal klobetasol (45).

Ezzatt et al. (2018) sammenlignet effekten av pimecrolimus (CI) mot betamethason (steroid) i behandling av OLP. Deltagerne mottok behandling fire ganger daglig i fire uker. Begge gruppene fikk en reduksjon av størrelse på lesjoner, opplevd smerte og andre kliniske tegn. Det var en signifikant forskjell mellom gruppene etter første uke da CI-gruppen opplevde raskest bedring. CI-gruppen opplevde færre tilbakefall enn steroid-gruppen (46).

### **3.8.8 Hyaluronsyre (HA)**

Agha-Hosseini et al (2021) så på effekten av HA-injeksjon i kombinasjon med TA-injeksjon som behandling av OLP. Deltagerne hadde bilaterale lesjoner og kontrollsiden mottok kun behandling i form av TA. 27 deltagere var med i studien. Etter seks måneders oppfølging hadde 11.1% av deltagerne opplevd tilbakefall på intervensjonssiden. 74.1% hadde opplevd tilbakefall på kontrollsiden. Intervensjonssiden opplevde en signifikant bedring av lesjoner og symptomer. Det ble ikke rapporterte om bivirkninger (47).

To RCT-studier så på effekten av HA i behandling av OLP sammenlignet med tradisjonelle steroider (TA og klobetasol). Den ene studien hadde klobetasol (munnskyll) som kontrollgruppe, konkluderte med at HA er et godt alternativ når lesjonene er milde. HA har liten evne til bedring i de mest alvorlige formene for OLP, sammenlignet med klobetasol (48).

Den andre studien brukte ikke munnskyll, men salve. Begge gruppene viste en stor forbedring i symptomer. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Konklusjonen fra studien var at HA topikalt (0.2%) kan benyttes som et alternativ til steroider under langtidsbehandlinger på grunn av kjente bivirkninger til steroider (49).

### **3.8.9 Plateberiket fibrin (PRF)**

En RCT-studie med ni deltagere sammenlignet effekten av PRF mot tradisjonelle steroider (methylprednisolone acetate 40 mg/ml depo-medrol) i behandling av erosiv oral lichen planus (EOLP). 24 deltok i studien og samtlige hadde bilaterale lesjoner. Deltagerne fikk injisert henholdsvis PRF på den ene siden og steroidet på den andre. Medikamentene ble injisert i fire omganger med 15 dager mellom hver omgang. Begge behandlingene viste signifikant bedring hos deltagerne. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom PRF og steroidet (50).

Bennardo et al. (2021) sammenlignet PRF mot steroidbehandling (Triamcinolone acetonide (TA) av OLP. Testdeltagerne mottok 1 mL PRF og kontrollgruppa 40mg/ml, 0.5 mL TA. Begge gruppene mottok behandlingen i form av injeksjoner, den varte i 8 uker og både PRF og steroidet ble rapportert som effektive behandlingsmidler. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Det ble ikke rapportert om noen bivirkninger (51).

## 4 Diskusjon

### 4.1 Diskusjon av metode

Spørreundersøkelsen var åpen for deltagelse i 41 dager. Svarprosenten var 42.5%, spørreundersøkelsen inneholdt 13 spørsmål utformet slik at det den skulle kunne gjennomføres på et par minutter og deltagerne brukte i snitt 5 minutter. Seks deltagere (12.2%) ble ekskludert i yrkesgruppedelingen fordi de svarte mer enn en av yrkesgruppene, noe som gjør yrkesgruppene (utvalget) mindre.

To svakheter i denne spørreundersøkelsen er at det ikke ble stilt et spørsmål om bivirkninger knyttet til topikale steroider. Vi kunne kun knytte bivirkninger av topikal bruk til de deltagerne som har svart *aldri* til bruk av systemiske steroider, og vi vil derfor ikke fange opp alle som har opplevde bivirkninger knyttet til *kun* topikal bruk. Heller ikke har spørreundersøkelsen vektlagt dosering, noe som flere deltagere kommenterte før de leverte inn sin besvarelse. Vi har ikke vektlagt dette, ettersom topikal applisering av steroider i munnhulen i stor grad er pasientstyrt, og derfor ikke kan kontrolleres om blir brukt som foreskrevet av behandler. Vi har heller ikke spesifisert eller spurt om hvilke steroidholdige krem/salver/gel spesialistene bruker.

Vi har valgt å velge maks 5 år gamle artikler begrenset til å gjelde RCT og meta-studier ved alternative ikke-steroid behandling, flere behandlingsmetoder er relativt nye og vi ønsket mest relevant og oppdatert forskning.

### 4.2 Diskusjon av resultater

Ved topikal behandling av orale slimhinnelidelser svarer tre deltagere at pasient styrer selv etter behov ved spørsmål om behandlingsvarighet. Når deltagerne skulle beskrive bivirkninger under behandlingen svarer to at de har opplevd alvorlige bivirkninger, men kommenterer også at det da enten har manglet oppfølging eller prednisolon ble brukt i flere måneder i forbindelse med annen lidelse (ikke assosiert med oral slimhinne). Dårlig etterlevelse i kliniske studier kan føre til at bivirkningene og effekten av behandling blir undervurdert, og at det i virkeligheten er *flere* bivirkninger og *større* effekt av behandling enn det som konkluderes med i studien. Etterlevelse i kliniske studier av kroniske lidelser er estimert til 43-78% (52). De anbefalte doser for effektiv behandling blir i dette tilfelle overvurdert, som får uheldige utslag ved bivirkninger. Grad av etterlevelse kan være

vanskelig å vurdere ved manglende oppfølging. Pasienter kan også bli påvirket av informasjon hentet andre steder (annet helsepersonell, internett) og derfor ikke følge behandlingen som foreskrevet (52). Det kan også tenkes at pasienter som selv styrer etter behov, vil øke utover anbefalt dose, og som da i større grad vil oppleve bivirkninger. I hvilken grad pasienter opplyser om bruk over anbefalt dose blir spekulering. Det kan tenkes at det kan være vanskelig for pasient å opplyse om overdreven bruk ved kontroller eller oppfølgingstimer og vil dermed risikere ikke å bli fanget opp.

Det er utfordrende å finne spesifikke retningslinjer ved bruk av topikale glukokortikoider. Anbefalingene er svært generelle, og vi finner ikke noen spesifikke føringer for munnslimhinnen (tabell 11).

Medikament	Retningslinjer (felleskatalogen)
Nesepray	Ingen retningslinjer*
Krem/salve/gel	1-2 ganger daglig inntil 4 uker
Munnskyll/klobetasol	Ingen retningslinjer**
Prednisolon	Ja.

*Tabell 11: \*Står kun om bruk nasalt. Retningslinjer her er: 2 doser daglig. Ingenting om lengde. \*\*Kun info om bruk i hodebunnen. Retningslinjer her er: 2 ganger daglig i maks 3 uker (53).*

I Norsk Legemiddelhåndbok er den generelle retningslinjen 1-3 ganger daglig og nedtrapping i løpet av 2 uker til et glukokortikoid med lavere potens (12).

I oppfølgingsstudien som sammenlignet effektiviteten av behandling gitt med klobetasol (potens IV) og triamcinolone (TA) (potens II), manglet 84% av deltagerne fullstendig oppfølging. Det vil si at nøyaktige tall på det totale antall bivirkninger ikke er blitt fanget opp. I denne studien konkluderer de med at bruk av munnskylllevann med klobetasol bør foregå over en periode på minst 6 måneders for vellykket behandling (29). Dette er langt over Norske anbefalinger (12,53) og det som fremgår blant spesialistene i vår spørreundersøkelse. Kun et tilfeldigutvalg på 15 personer av 102 ble plukket opp, hvor én hadde HPA-inhibitasjon.

### 4.3 Diskusjon om klinisk relevans

Reversible fysiologiske forandringer kan bli sett så tidlig som etter 1-2 uker, mens de patologiske og irreversible konsekvenser kommer ved langvarig og overdreven bruk (2). Ulik sensitivitet for glukokortikoider kan ha en genetisk faktor, og man kan således ikke forutsi tilstanden til binyrebarken etter seponering (54).

Vi finner at ikke-steroidbehandlinger kan være et like bra, noen ganger bedre, enn behandling med tradisjonelle steroider. Både i relasjon til effektivitet og bivirkninger. Dermed kan dette være et godt alternativ for pasienter som ikke tåler, eller av andre grunner ikke kan bruke steroider.

### 4.4 Konklusjon

Norske oralkirurger bruker mest klobetasol som munnskyll i behandlingen av orale slimhinnelidelser. Gjennomsnittsvarigheten er på 3.5 uker. Det fins ingen spesifikke retningslinjer for bruk av klobetasol som munnskyll. Derfor kan vi ikke konkludere om norske oralkirurger behandler i tråd med retningslinjer. Ifølge Norsk Legemiddelhåndbok er den generelle anbefalingen ved bruk av topikal behandlingsform 2 uker med et potent GK. Ut ifra denne anbefalingen bruker oralkirurger i Norge klobetasol 1.5 uker lengere enn det vi finner i retningslinjer. Disse funnene samsvarer ikke med litteraturen vi undersøkte, som konkluderte med at en bør behandle med klobetasol i minst 6 måneder.

Omtrent halvparten av norske spesialister oppgir å ha opplevd bivirkning når de har behandlet pasienter med GK. Av disse rapporterer 38% om alvorlige bivirkninger, som Cushings syndrom og diabetes.

I litteraturen oppgis Prednisolon å gi mest alvorlige bivirkninger som opptil 80% av deltagerne rapporterte om. Det er samsvar med funn av alvorlige bivirkninger, ved bruk av klobetasol blant norske spesialister og funn i litteraturen (14%). Til tross for langvarig bruk av klobetasol, er ikke fullstendig remisjon estimert til å være på mer enn 46% (30,31).

Våre funn tyder på at det fins flere alternative behandlinger som er like effektive som glukokortikoider, og som gir færre bivirkninger. De alternative behandlingsmetodene er svært lite brukt blant oralkirurger i Norge.

## Kilder

1. Regezi JA, Sciubba J, Jordan RCK. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. Elsevier Health Sciences; 2016. 492 s.
2. Levin E, Gupta R, Butler D, Chiang C, Koo JY. Topical steroid risk analysis: differentiating between physiologic and pathologic adrenal suppression. J Dermatol Treat. 2014;Dec;25(6):501-6.
3. Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery. J Controlled Release. 30. juli 2011;153(2):106–16.
4. Brizuela M, Winters R. Histology, Oral Mucosa. I: StatPearls [Internett]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [sitert 28. april 2023]. Tilgjengelig på: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572115/>
5. Ghosh TK, Pfister WR, redaktører. Drug Delivery to the Oral Cavity: Molecules to Market. 1st edition. CRC Press; 2005. 448 s.
6. Slørdal L, Spigset O. Grunnleggende farmakokinetikk – absorpsjon. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internett]. 7. april 2005 [sitert 28. april 2023]; Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2005/04/legemidler-i-praksis/grunnleggende-farmakokinetikk-absorpsjon>
7. Price G, Patel DA. Drug Bioavailability. I: StatPearls [Internett]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [sitert 1. mai 2023]. Tilgjengelig på: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557852/>
8. Berg JP, Otterholt E. kortisol. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2023 [sitert 28. april 2023]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/kortisol>
9. L3.7 Glukokortikoider | Legemiddelhandboka [Internett]. [sitert 28. april 2023]. Tilgjengelig på: [https://www.legemiddelhandboka.no/L3.7/Legemidler\\_i\\_endokrinologien#p-3545](https://www.legemiddelhandboka.no/L3.7/Legemidler_i_endokrinologien#p-3545)
10. Endokrinologi - Institutt for biovitenskap [Internett]. [sitert 28. april 2023]. Tilgjengelig på:



<https://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/e/endokrinologi.html>

11. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:171–96.
12. L16.3 Glukokortikoider til bruk på hud og munnslimhinne | Legemiddelhåndboka [Internett]. [sitert 28. april 2023]. Tilgjengelig på:  
[https://www.legemiddelhandboka.no/L16.3/Glukokortikoider\\_til\\_bruk\\_p](https://www.legemiddelhandboka.no/L16.3/Glukokortikoider_til_bruk_p)
13. Rudralingam M, Randall C, Mighell AJ. The use of topical steroid preparations in oral medicine in the UK. *Br Dent J*. 1. november 2017;223(9):633–8.
14. Mostafa D, Tarakji B. Photodynamic Therapy in Treatment of Oral Lichen Planus. *J Clin Med Res*. juni 2015;7(6):393–9.
15. Korbelik M. PDT-associated host response and its role in the therapy outcome. *Lasers Surg Med*. juni 2006;38(5):500–8.
16. Oleinick NL, Morris RL, Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochem Photobiol Sci*. 1. januar 2002;1(1):1–21.
17. Courtois E, Bouleftour W, Guy JB, Louati S, Bensadoun RJ, Rodriguez-Lafrasse C, mfl. Mechanisms of PhotoBioModulation (PBM) focused on oral mucositis prevention and treatment: a scoping review. *BMC Oral Health*. 29. april 2021;21(1):220.
18. Majithia N, Hallemeier CL, Loprinzi CL. 40 - Oral Complications. I: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, redaktører. *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)* [Internett]. Philadelphia: Elsevier; 2020 [sitert 28. april 2023]. s. 607-620.e6. Tilgjengelig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323476744000402>
19. da Silva JP, da Silva MA, Almeida APF, Lombardi Junior I, Matos AP. Laser therapy in the tissue repair process: a literature review. *Photomed Laser Surg*. februar 2010;28(1):17–21.
20. Wu CH. 17 - Physical Agent Modalities. I: Cifu DX, Lew HL, redaktører. *Braddom's Rehabilitation Care: A Clinical Handbook* [Internett]. Elsevier; 2018 [sitert 28. april 2023]. s. 119-125.e11. Tilgjengelig på:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323479042000179>

21. Ruby AJ, Kuttan G, Dinesh Babu K, Rajasekharan KN, Kuttan R. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett.* 20. juli 1995;94(1):79–83.
22. Nagpal M, Sood S. Role of curcumin in systemic and oral health: An overview. *J Nat Sci Biol Med.* 2013;4(1):3–7.
23. Ramirez-Boscá A, Soler A, Carrión Gutierrez MA, Laborda Alvarez J, Quintanilla Almagro E. Antioxidant Curcuma extracts decrease the blood lipid peroxide levels of human subjects. *AGE.* 1. oktober 1995;18(4):167–9.
24. Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. Calcineurin Inhibitors. I: StatPearls [Internett]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [siteret 28. april 2023]. Tilgjengelig på: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558995/>
25. Bhati A, Fageeh H, Ibraheem W, Fageeh H, Chopra H, Panda S. Role of hyaluronic acid in periodontal therapy (Review). *Biomed Rep.* 1. november 2022;17(5):1–6.
26. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, mfl. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol.* desember 2016;29(4):572–82.
27. Jain V, Triveni MG, Kumar ABT, Mehta DS. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemp Clin Dent.* september 2012;3(Suppl 2):S240–3.
28. Hegarty AM, Hodgson TA, Lewsey JD, Porter SR. Fluticasone propionate spray and betamethasone sodium phosphate mouthrinse: A randomized crossover study for the treatment of symptomatic oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1. august 2002;47(2):271–9.
29. Gonzalez-Moles MA, Bravo M, Gonzalez-Ruiz L, Ramos P, Gil-Montoya JA. Outcomes of oral lichen planus and oral lichenoid lesions treated with topical corticosteroid. *Oral Dis.* mai 2018;24(4):573–9.
30. Davarmanesh M, Zahed M, Sookhakian A, Jehbez S. Oral Pemphigus Vulgaris Treatment with Corticosteroids and Azathioprine: A Long-Term Study in Shiraz, Iran. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 17. september 2022;2022:7583691.

31. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients - Carbone - 2009 - Oral Diseases - Wiley Online Library [Internett]. [sitert 28. april 2023]. Tilgjengelig på: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1601-0825.2009.01516.x>
32. Comparison of the effect of photodynamic therapy and topical corticosteroid on oral lichen planus lesions - Lavaee - 2019 - Oral Diseases - Wiley Online Library [Internett]. [sitert 28. april 2023]. Tilgjengelig på: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13188>
33. He Y, Deng J, Zhao Y, Tao H, Dan H, Xu H, mfl. Efficacy evaluation of photodynamic therapy for oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 4. november 2020;20(1):302.
34. Wang B, Fan J, Wang L, Chai L. Photobiomodulation Therapy/Photodynamic Therapy Versus Steroid Therapy for Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Photobiomodulation Photomed Laser Surg*. mars 2021;39(3):145–54.
35. Hoseinpour Jajarm H, Asadi R, Bardideh E, Shafae H, Khazaei Y, Emadzadeh M. The effects of photodynamic and low-level laser therapy for treatment of oral lichen planus— A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 1. september 2018;23:254–60.
36. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for oral lichen planus: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Aust Dent J*. 2021;66(3):295–303.
37. de Carvalho MM, Hidalgo MAR, Scarel-Caminaga RM, Ribeiro Junior NV, Sperandio FF, Pigossi SC, mfl. Photobiomodulation of gingival lesions resulting from autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 1. mai 2022;26(5):3949–64.
38. Ferri EP, Cunha KRL, Abboud CS, de Barros Gallo C, de Sousa Sobral S, de Fatima Teixeira da Silva D, mfl. Photobiomodulation is effective in oral lichen planus: A randomized, controlled, double-blind study. *Oral Dis*. 2021;27(5):1205–16.
39. Lanjekar AB, Bhowate RR, Bakhle S, Narayane A, Pawar V, Gandagule R. Comparison of Efficacy of Topical Curcumin Gel with Triamcinolone-hyaluronidase Gel Individually and in Combination in the Treatment of Oral Submucous Fibrosis. *J Contemp*

Dent Pr. januar 2020;1;21(1):83-90. PMID:32381807.

40. Lodi G, Manfredi M, Mercadante V, Murphy R, Carrozzo M. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 28. februar 2020;2(2):CD001168.
41. Kia SJ, Basirat M, Mortezaie T, Moosavi MS. Comparison of oral Nano-Curcumin with oral prednisolone on oral lichen planus: a randomized double-blinded clinical trial. *BMC Complement Med Ther*. 31. oktober 2020;20(1):328.
42. Yuan P, Qiu X, Ye L, Hou F, Liang Y, Jiang H, mfl. Efficacy of topical administration for oral lichen planus: A network meta-analysis. *Oral Dis*. april 2022;28(3):670–81.
43. Pinto J, Waghmare M, Bhor K, Santosh V, Manoj R, Samson S. Efficacy and Safety of Topical Tacrolimus in Comparison with Topical Corticosteroids, Calcineurin Inhibitors, Retinoids and Placebo in Oral Lichen Planus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 1. februar 2023;24(2):389–400.
44. Sun S -L., Liu J -J., Zhong B, Wang J -K., Jin X, Xu H, mfl. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 1. desember 2019;181(6):1166–76.
45. Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1. februar 2008;105(2):187–93.
46. Topical pimecrolimus versus betamethasone for oral lichen planus: a randomized clinical trial | SpringerLink [Internett]. [sitert 28. april 2023]. Tilgjengelig på: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-018-2519-6>
47. Agha-Hosseini F, Atyabi F, Akbari K, Moosavi MS. Decreased recurrence of symptoms in oral lichen planus with intralesional injection of hyaluronic acid and triamcinolone. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1. desember 2021;50(12):1643–8.
48. Santonocito S, Polizzi A, De Pasquale R, Ronsivalle V, Lo Giudice A, Isola G. Analysis of the Efficacy of Two Treatment Protocols for Patients with Symptomatic Oral Lichen Planus: A Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 23. desember

2020;18(1):56.

49. Topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus: A comparative study - Hashem - 2019 - Journal of Investigative and Clinical Dentistry - Wiley Online Library [Internett]. [sitert 28. april 2023]. Tilgjengelig på: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jicd.12385>
50. Saglam E, Ozsagir ZB, Unver T, Alinca SB, Toprak A, Tunali M. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin in the erosive oral lichen planus: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Appl Oral Sci.* 4. oktober 2021;29:e20210180.
51. Bennardo F, Liborio F, Barone S, Antonelli A, Buffone C, Fortunato L, mfl. Efficacy of platelet-rich fibrin compared with triamcinolone acetonide as injective therapy in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a pilot study. *Clin Oral Investig.* 1. juni 2021;25(6):3747–55.
52. Dragvoll I, Bofin A, Engstrøm M. Medisinen virker ikke hvis pasienten ikke tar den. *Tidsskr Den Nor Legeforening* [Internett]. 15. mars 2022 [sitert 28. april 2023]; Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2022/03/kronikk/medisinen-virker-ikke-hvis-pasienten-ikke-tar-den>
53. Medisin - Felleskatalogen [Internett]. [sitert 30. april 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/internsok?sokord=glukokortikoider>
54. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, mfl. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med.* desember 2013;24(8):714–20.

## 5 Vedlegg

 Skjema inneholder 0 mulige brudd på universell utforming

### Behandling av orale slimhinnelidelser

Obligatoriske felter er merket med stjerne \*

Hvor jobber du (hovedsaklig)? \*

DOT/Tk

Privat praksis

Fakultet

Privat praksis

Antall konsultasjoner per måned \*

Hvor mange konsultasjoner har du vedrørende orale slimhinnelidelser per måned (ca)?

< 5

Mellom 5 og 10

Mellom 10 og 15

> 15

Hvor ofte benytter du steroidholdig nesenspray i behandling? \*

Aldri

Sjelden

Av og til

Ofte

Hvor lenge varer en typisk behandling med nesenspray? \*

Antall uker

Hvor ofte benytter du steroidholdig krem/salve/gel i behandling? \*

Aldri

Sjelden

Av og til

Ofte

Hvor lenge varer en typisk behandling med krem/salve/gel? \*

Antall uker

Hvor ofte benytter du Klobetasol/Dermovat som munnskyll i behandling? \*

Aldri

Sjelden

Av og til

Ofte

Hvor lenge varer en typisk behandling med Klobetasol/Dermovat? \*

Antall uker

Hvor ofte benytter du systemiske steroider (prednisolon tabl. ol.) i behandling? \*

Aldri

Sjelden

Av og til

Ofte

Hvor lenge varer en typisk behandling med systemiske steroider? \*

Antall uker

Hvor stor andel av pasienter med autoimmune orale slimhinnelidelser behandler du med steroider? \*

<25%

25-50%

50-75%

>75%

Har du noen gang opplevd at pasienter har fått bivirkninger ved bruk av steroider mot orale slimhinnelidelser? Hvis ja, beskriv. \*

Hender det at du bruker ikke-steroidholdige legemidler mot autoimmune orale slimhinnelidelser? I så fall hvilke? \*

Kommentar(er) \*



