

# GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 15, nr 7

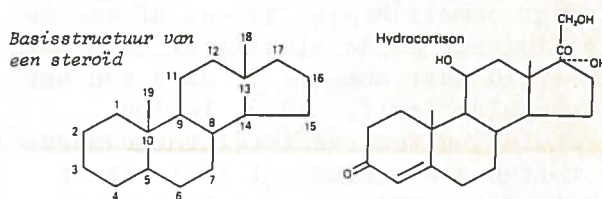
13 mei 1981

## DERMALE TOEPASSING VAN CORTICOSTEROÏDEN \*

De invoering van corticosteroiden voor de behandeling van huidaandoeningen heeft het beeld van de dermatologische therapie in enkele jaren tijds volledig gewijzigd. Tal van vroeger gebruikelijke behandelingsmethoden worden thans niet meer of in mindere mate toegepast. Het is echter al snel duidelijk geworden dat de uitwendige corticosteroidtherapie naast vele voordelen ook een aantal ernstige bezwaren en risico's oplevert. Bovendien kan het grote aantal beschikbare preparaten er mede toe leiden, dat te snel naar deze middelen wordt gegrepen en de indicaties onvoldoende scherp worden gesteld. Er zijn huidaandoeningen, waarbij de lokale behandeling met corticosteroiden inderdaad een wezenlijke verbetering betekent, maar er zijn ook huidziekten die beslist niet hiermee moeten worden behandeld. Bovendien kan de lokale corticosteroidbehandeling een aantal niet onbelangrijke huidaandoeningen veroorzaken en zelfs aanleiding geven tot het ontstaan van algemene bijwerkingen.

### DE BASISGEGEVENS

De bijnierschors produceert vele hormonen met een steroid skelet waarvan een aantal op grond van hun chemische structuur als corticosteroiden wordt aangeduid.



Het belangrijkste corticosteroid dat door de bijnierschors wordt gemaakt is het *cortisol* of *hydrocortison*. Uitgaande van de natuurlijke bijnierschorshormonen kunnen vele andere verbindingen worden gesynthetiseerd. Daarbij wordt getracht een aantal ongewenste eigenschappen weg te werken of te verminderen en gewenste eigenschappen te versterken. Corticosteroiden worden bij dermatologische aandoeningen lokaal toegepast vanwege hun anti-inflammatoire en antimetabole werking. Hierdoor wordt de lokale respons op prikkels van chemische, microbiële en immunogene aard verminderd. Op het mechanisme van deze werking wordt hier niet verder ingegaan.

Bij het onderzoek naar (nieuwe) corticosteroiden voor lokaal gebruik, wordt een aantal bio-assays\* toegepast om de karakteristieken zo goed mogelijk vast te leggen. Verder tracht men een indruk te verkrijgen van de percutane resorptie en de daarmee samenhangende algemene

\* Eén van de belangrijkste biologische analysemethoden is de humane vasoconstrictietest (blanching test)

werking in het lichaam. Daartoe wordt nagegaan in hoeverre bijnierschorsdepressie optreedt of hoeveel van het toegepaste steroid wordt uitgescheiden (dit laatste door middel van de radio-isotopentechniek).

Tenslotte wordt de werkzaamheid in de praktijk onderzocht (klinische toetsing), gewoonlijk in vergelijking met andere, reeds langer bestaande preparaten.

#### WERKINGSNIVEAUS

Op basis van hun werkzaamheid worden corticosteroidpreparaten in verschillende sterkteklassen verdeeld. In de praktijk is het echter bijzonder moeilijk de werkzaamheid van de talloze beschikbare handelsvormen met elkaar te vergelijken. De omstandigheden waarin dergelijke onderzoeken plaatsvinden zijn zelden gelijk. De werkzaamheid van het preparaat hangt namelijk niet alleen af van de activiteit en de stabiliteit van het steroid maar ook van de aard van het vehiculum (zalf, crème, lotion, schuim) en van eventueel toegevoegde stoffen zoals ureum of salicylzuur. Bovendien spelen ook specifieke eigenschappen van de huid zelf een rol. Deze lopen van individu tot individu uiteen maar ook kan dezelfde huid, naar gelang van de omstandigheden, verschillend reageren.

Om al deze redenen is men veelal toch aangewezen op de resultaten van bioassays, ook al geven zij niet altijd een juist beeld van de werkzaamheid in de praktijk. Niettemin bestaat wel behoefte aan een leidraad, omdat door het grote aanbod van preparaten veel verwarring kan ontstaan.

Voor een indeling van de beschikbare preparaten in werkingsniveaus van oplopende sterkte wordt verwezen naar de tabel. Voor de overzichtelijkheid zijn alleen de enkelvoudige preparaten vermeld en is afgezien van specificatie van het vehiculum. Daarentegen wordt wel de toevoeging vermeld van salicylzuur en ureum wegens het mogelijk additieve effect. Vele corticosteroiden van de sterkere klassen (2 t/m 4) zijn gekenmerkt doordat in de chemische steroidstructuur één of meer waterstofatomen zijn vervangen door halogeenatomen (meestal fluor). De meningen zijn nog ver-

deeld over de vraag of, en zo ja in hoeverre, hierdoor behalve de werkzaamheid, ook de kans op het optreden van bijwerkingen wordt vergroot.

#### INDICATIES

Het maken van een keus is dus niet eenvoudig. Het is daarom aan te bevelen in de eigen praktijk ervaring op te doen met zo min mogelijk preparaten van elke sterkteklasse en niet zonder gegronde redenen op een ander preparaat over te stappen.

Enige dermatologische aandoeningen, die met een *zwak* corticosteroidpreparaat (niveau 1, eventueel 2) kunnen worden behandeld; hierbij kan namelijk worden volstaan met alleen de anti-inflammatoire werkzaamheid:

- Verschillende vormen van eczeem (met name ook constitutioneel eczeem bij kinderen).
- Insectensteken, ter vermindering van de ontstekingsreactie. (De gebruikelijke reacties op insectensteken berusten echter maar ten dele op allergie. Wellicht ten overvloede wordt erop gewezen dat corticosteroiden per os of per injectie levensreddend kunnen zijn als er wel allergie bestaat).
- Verschillende vormen van prurigo.
- Pruritus anogenitalis indien een specifieke oorzaak kan worden uitgesloten.
- Luijdermatitis; slechts bij uitzondering als de klassieke therapie (bv. ZOK-zalf FNA) niet afdoende helpt en er geen sprake is van een complicerende infectie.
- Huidaandoeningen die eerst met een sterker preparaat reeds aanzienlijk zijn verbeterd.

Enkele huidaandoeningen waarbij een *sterk* corticosteroid (niveaus 3 en 4) moet worden gebruikt. Eén van de redenen is dat naast een anti-inflammatoire werking tevens een antimitotische werking kan zijn vereist:

- Neurodermatitis en andere eczeemvormen, die gepaard gaan met acanthose van de epidermis.
- Lichen ruber (hoewel daar ook andere mogelijkheden voor zijn).
- Lichen sclerosus et atrophicus.
- L.E. discoïdes (CDLE).
- Psoriasis. Hierbij dient men zich bewust te zijn van het risico dat

een ernstiger pustuleuze vorm wordt geïnduceerd (overigens zeldzaam).

In het algemeen geldt dat huidaan- doeningen die zich bevinden op het gelaat, huidplooien en anogenitaal wegens de vergrote kans op bijwer- kingen in principe niet behandeld dienen te worden met sterke corti- costeroïden (vanaf niveau 2). Uit- zonderingen hierop zijn L.E. dis- coïdes (CDLE) en psoriasis, hoewel de laatste ziekte zelden voorkomt op genoemde huidgebieden.

#### CONTRAINDICATIES

- Aandoeningen waarbij infectie een rol speelt bijvoorbeeld veroorzaakt door een virus, bacterie, schimmel of parasiet, tenzij de corticosteroïden in combinatiepreparaten worden gebruikt die voor dergelijke infec- ties (behalve veroorzaakt door een virus) zijn geïndiceerd.
- Ulcera en wonden, tenzij er bij- zondere omstandigheden zijn zoals eczeemvorming rondom het proces.
- Rosacea.
- Acne.
- Striae.
- Door steroïden veroorzaakte aan- doeningen zoals dermatitis periora- lis.

#### BIJWERKINGEN

Lokaal toegepaste corticosteroïdpre- paraten kunnen zowel lokale als al- gemene bijwerkingen veroorzaken. De kans op bijwerkingen neemt toe met de duur van de behandeling en moge- lijk ook met de sterkte van het cor- ticosteroïd; voor hydrocortison is deze kans in elk geval praktisch nihil.

Een duidelijk overzicht over bijwer- kingen verschaft het artikel van prof. dr L.H. Jansen, Ned. T. Ge- neesk. 116 (1972) 1497.

#### *Algemene bijwerkingen*

Zoals vermeld kunnen deze worden te- weeggebracht door suppressie van de bijnierschors. Na langdurige suppres- sie bestaat het gevaar dat het hypo- fysebijniersysteem in een stress-si- tuatie niet meer adequaat kan reage- ren. Voorts kunnen snel geresorbeer- de en langzaam gemetaboliseerde steroïden verschijnselen van het

Cushingsyndroom veroorzaken. De kans hierop is bij kinderen (vanwege de dunne huid en het relatief grote lichaamsoppervlak) het grootst. Er zijn casuïstische mededelingen over Cushingachtige verschijnselen, ver- der ook over groeiremming, intra- craniële drukverhoging, spieratrofie en verhoging van de oogdruk (met het risico dat glaucoom ontstaat). De algemene bijwerkingen van lokaal ge- appliceerde corticosteroïden zijn dus in principe dezelfde als die wel- ke door oraal of parenteraal gebruik kunnen ontstaan. De kans op resorptie en algemene verschijnselen wordt ver- groot door gebruik:

- Op grote huidoppervlakten.
  - Op pathologisch veranderde huid.
  - In plooien of onder (plastic) occlusie (occlusie kan de resorptie met een factor 10 tot 100 verhogen).
  - Bij kinderen en bejaarden.
  - Van grote hoeveelheden (>30-50 g/ week) gedurende lange tijd, met name van de sterkere preparaten (van ni- veau 3 en 4). Bij langdurig gebruik van dergelijke hoge doses van een krachtig corticosteroïd is het nood- zakelijk periodiek de cortisolspiegel in het bloed te laten bepalen.
- Verder kunnen toegevoegde stoffen zo- als salicylzuur, ureum en ook melk- zuur de resorptie versterken en daarmee de kans op het ontstaan van alge- mene bijwerkingen verhogen. Ten aan- zien van de resorptie zijn er boven- dien regionale verschillen. Stelt men deze op de onderarm op een factor 1 dan gelden voor de andere plaatsen de volgende factoren: schedel 4, voorhoofd 7, scrotum 36.

#### *Lokale bijwerkingen*

Deze berusten zowel op het anti-in- flammatoire als op het antimitotische effect van een corticosteroïd. Lokale bijwerkingen zijn vooral te verwach- ten in voor steroïd gevoelige dunne huddelen zoals gelaat, genitalia en huidplooien, onderste deel van de rug en de binnenzijde van de bovenbenen. Enkele van de belangrijkste gesigna- leerde bijwerkingen zijn: atrofie van de huid, teleangiëctasieën, ecchymo- sen, striae, storing van de wondgene- zing, maskering van infecties door bacteriën, schimmels, virussen of parasieten (scabies), verergering van een bestaande rosacea, opvlamming van acne bij een daarvoor gevoelig indi-

vidu, dermatitis perioralis (dit laatste treedt vrijwel nooit op bij gebruik van hydrocortison). Bij applicatie op het ooglid of rondom het oog kunnen optreden: glaucoom, keratitis herpetica, en ook hier maskering van bacterie-, schimmel- of virusinfecties. Deze lijst is weliswaar niet compleet, maar vele andere gerapporteerde bijwerkingen zijn relatief van te weinig betekenis om hier te worden vermeld.

#### TOEDIENINGSWIJZE

Bij lokale behandeling van dermatosen wordt van oudsher meestal het voorschrift gegeven de aangetaste huid enkele malen daags in te smeren. Het is gebleken, dat bij lokale applicatie van corticosteroiden in de epidermis een zekere mate van depotvorming ontstaat. De aanwezigheid van dit depot maakt het mogelijk om na een inleidende behandelingsperiode, waarin de steroïden twee- of driemaal daags zijn aangebracht, tot een minder frequente applicatie over te gaan. Bij sterk werkende corticosteroiden (niveaus 2, 3 en 4) blijkt bovendien tachyfyllaxie te kunnen optreden. Aanwijzingen hiervoor zijn ondermeer, dat bij continu gebruik van een sterk werkend corticosteroid, de vasoconstrictieve werking blijkt af te nemen. Eerst na onderbreken van de uitwendige therapie gedurende ongeveer vier dagen, kan bij hernieuwde applicatie weer een duidelijke vasoconstrictie worden waargenomen. Uit één en ander kan de conclusie worden getrokken, dat continue lokale applicatie van een sterk corticosteroidpreparaat weinig nut heeft. Na een inleidende periode van drie tot vijf dagen kan tot intermitterende applicatie van twee dagen per week worden overgegaan zonder dat dit een vertraging van het genezingsproces tot gevolg heeft. Dit geldt voornamelijk voor de corticosteroiden van de niveaus 2, 3 en 4. In de tussenliggende periode kan worden volstaan met het aanbrengen van één of ander indifferent middel, bijvoorbeeld alleen het vehiculum. Zoals reeds eerder is gesteld, dient niet meer dan 30 à 50 g/week van de sterke preparaten langdurig te worden gebruikt zonder dat de bijnierschorsfunctie wordt gecontroleerd.

#### RICHTLIJNEN

Bij het voorschrijven van corticosteroidpreparaten dienen de volgende punten in acht te worden genomen:

- Gebruik corticosteroidpreparaten kritisch.

Houd bij het voorschrijven ervan altijd in gedachten, dat ook met de 'klassieke' dermatologische therapie goede resultaten zijn te bereiken. Het is aan te bevelen om een overzicht van deze therapie ter beschikking te hebben.\*

- Schrijf een zo zwak mogelijk preparaat voor, voldoende om de dermatose in kwestie effectief te behandelen. De sterkte van het toe te passen preparaat hangt daarbij dus af van de diagnose.

- Houd rekening met de grote resorptieverschillen van de diverse lichaamsdelen. Nevenwerkingen zijn vooral te verwachten van toepassing op de dunne huid van het gelaat, het scrotum en de lichaamsplooiën.

- Schrijf geen lokale corticosteroidpreparaten voor bij acne, rosacea, ulcus cruris, huidinfecties en urticaria (bij de laatste zinloos wegens het vluchtige karakter ervan).

- Schrijf het preparaat voor gedurende een zo kort mogelijke periode.

- Wissel na een inleidende periode van continue behandeling de applicatie zo mogelijk af met die van een indifferent middel.

- Staak de toepassing van een krachtig preparaat niet plotseling, in het bijzonder niet na langdurig gebruik.

- Vraag de patiënt na voltooiing van de behandeling de rest van het gebruikte preparaat in te leveren bij de apotheek, zodat dit middel niet later door hemzelf of anderen voor allerlei triviale huidafwijkingen wordt gebruikt.

Tijdens de behandeling verdienen verder de volgende aspecten de aandacht:

- Occlusie (m.n. in huidplooiën) verhoogt de kans op bijwerkingen.

- Corticosteroiden maskeren bacterie-, schimmel-, virus- en parasitaire infecties, zodat deze zonder veel ontstekingsverschijnselen, dus onopgemerkt, kunnen verergeren.

\* Klokke, A.H. in: Leidraad voor de uitwendige behandeling van huidziekten Stafleu, Leiden 1981

VERDELING VAN DERMAL E CORTICOSTEROIDEN IN WERKINGSNIVEAUS

<i>niveaus</i>	<i>stofnamen en concentraties</i>	<i>handelsnamen en FNA</i>
niveau 1	hydrocortisonacetaat (1%)	Hydrocortison FNA
niveau 2	hydrocortison (1%)	Alphacortison® <sup>1</sup> Calmurid HC® <sup>1</sup>
	triamcinolonacetonide (0,1%)	Triamcinolon FNA <sup>2</sup> Delphi® Kenacort-A®
	clobetasonbutyraat (0,05%)	Emovate®
	fluocortolonhexanoaat (0,25%)	Ultralan®
	flumetasonpivalaat (0,02%)	Locacorten® Locasalen® <sup>3</sup>
	desoximetason (0,25%)	Ibaril® Topicorte®
	fluprednideenacetaat (0,1%)	Decoderm®
	halcinonide (0,025%)	Halciderm®
	fluocinolonacetonide (0,01 en 0,025%)	Monoderm® <sup>4</sup> Synalar® <sup>4</sup>
niveau 3	hydrocortisonbutyraat (0,1%)	Locoid®
	betamethasonbenzooaat (0,025%)	Beben®
	difluocortolonvaleraat (0,1%)	Nerisona®
	halcinonide (0,1%)	Halciderm®
	amcinonide (0,1%)	Amicla®
	fluocinolonacetonide (0,2%)	Synalar forte®
	betamethason (als valeraat, 0,1%)	Betnelan-V® Celestoderm-V®
	fluocinolonacetonide-acetaat (0,05%)	Topsyne® Topsyne FAPG®
	betamethason (als dipropionaat, 0,05%)	Diprosone® <sup>5</sup>
niveau 4	clobetasolpropionaat (0,05%)	Dermovate®

<sup>1</sup>Bevat ureum (Over de klassering lopen de meningen uiteen; vooralsnog worden deze preparaten geplaatst in niveau 2)

<sup>2</sup>Alleen de Solutio bevat 2% salicylzuur

<sup>3</sup>Bevat 3% salicylzuur

<sup>4</sup>0,01% zou gerekend kunnen worden tot niveau 1

<sup>5</sup>Benadert niveau 4

## Geneesmiddelenbulletin

---

*Redactieraad:*

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam	Prof. Dr. A.J. Dunning, Amsterdam	Dr. H. Mattie, Leiden
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam	S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J. Bijlmer, Deventer	Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam	Dr. J.P. Nater, Groningen
Prof. Dr. E. van der Does, Rotterdam	Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen	Dr. P. Siderius, Leidschendam
	Prof. Dr. W. de Jong, Utrecht	Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
	Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	R.W. Zaadnoordijk, Warmond

*Redactiecommissie:* Mw Th.J. Bouwman, Prof. Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, J.H. de Haan, Prof. Dr. T. Huizinga, Mw H.H. Kortland-Brinkman, Dr. J.P. Nater

*Copyright:* Geneesmiddelenbulletin

*Verschijnt eenmaal per veertien dagen*  
*Uitgave:* Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne