



Praktisk brug af lokalsteroider

PRAKTISK
LÆGEMIDDELINFORMATION
17. ÅRG. · NR. 1 · 2000
udsendt januar 2000

Udgivet af
Praktiserende Lægers Organisation
og
Sygesikringens Forhandlingsudvalg

Redaktionskomite:
Uwe Jansen
Egon Juul-Andersen
Annette Bonne
Frank Ingemann Jensen
Elisabeth Thomsen

Redaktionsgruppe:
Hanne R. Christensen
(ansvarshavende)
Preben Holme Jørgensen
Sten Nørby Rasmussen
Jesper Schramm
Benedicte Vej-Hansen

Redaktionens adresse:
Lægeforeningens DADLNET-afdeling
Esplanaden 8 D
1263 København K
tlf. 35 44 81 55

Løssalg:
Lægeforeningens forlag
Postboks 93
1003 København K
Løssalg kr. 25,00

Sats og lay-out:
Lægeforeningens forlag

Tryk:
Mohns Bogtrykkeri
ISSN 0902-378X

Lokalsteroider anvendes i vid udstrækning til behandling af akutte og kroniske dermatoser.

Indikationsområdet omfatter »steroidfølsomme« superficiele inflammatoriske dermatitter (fx kontaktdermatitis, atopisk eksem, seborroisk eksem, uspecifikt eksem, pruritus) og »steroidresistente« hyperproliferative dermatoser, dvs. kroniske dermatoser (fx psoriasis, lupus erythematosus discoides, granuloma annulare), hvor behandlingen er langvarig med behov for kontinuerlig eller intermitterende brug af stærke lokalsteroider.

Tidligere tiders liberale brug af stærke lokalsteroider medførte uacceptable bivirkninger, som bragte præparaterne i miskredit. Dette førte til udvikling af en general steroidskræk »kortikofobi«, som fortsat eksisterer, især blandt forældre til børn med potentiel risiko for underbehandling.

Biologiske effekter

Lokalsteroider har antiinflammatorisk, vasokonstriktorisk, immunsuppressiv og antimotisk effekt. Det er især præparaternes antiinflammatoriske effekt, som har terapeutisk betydning.

Vasokonstriktionen er ansvarlig for reduktion af den inflammatoriske rødme og korrelerer til en vis grad med præparatets kliniske effekt.

Præparaterne absorberes af lipofile strukturer i epidermis og penetrerer med faldende koncentration til øverste halvdel af dermis. Steroidmolekylet indgår i cytoplasmatiske steroid-receptor-komplekser, som bindes intranukleært til DNA sekvenser, der specifikt stimulerer eller hæmmer proteinsyntesen. Derved induceres dannelsen af lipocortin, som hæmmer arachidonsyremetabolismen, nedsætter biosyntesen af proinflammatoriske mediatorer og medvirker til nedsat kemotaksi af neutrofile granulocytter.

Lokalsteroider i høj koncentration reducerer DNA syntesen og dermed mitosehastigheden i epidermis. Desuden supprimeres fibroblastaktiviteten, hvorved kompositionen af dermale grundsubstanser ændres.

Disse vidtgående farmakologiske virkninger har såvel terapeutisk som bivirkningsmæssig betydning.

Styrkeinddeling

Der skelnes mellem svagt virkende (gruppe I), middelstærkt virkende (gruppe II), stærkt virkende (gruppe III) og meget stærkt virkende (gruppe IV) glukokortikoidholdige hudmidler. Præparatstyrken baseres på vasokonstriktionstesten.

I det følgende angives gruppe I-II som svage-middelstærke lokalsteroider og gruppe III-IV som stærke lokalsteroider.

Lokalsteroiders biologiske effekt forstærkes ved enkle kemiske modifikationer af ringsstrukturen og tilhørende sidekæder. Halogenerede steroider har op til 100 gange større vasokonstriktorisk effekt i forhold til hydrokortison, men den kliniske effekt er ikke forstærket i samme grad.

Steroidernes kliniske virkningsgrad afhænger i høj grad af det anvendte applikationsmiddel. Generelt gælder, at perkutan absorption fra salvebaserede præparater er langt større end fra creme-baserede præparater.

Ved psoriasis og eksemforandringer er hudens permeabilitet for lokalsteroider væsentlig øget i forhold til uafficerede områder. Tilsvarende gælder for tynd hud. Eksempelvis absorberes lokalsteroid 40 gange lettere fra scrotalhud end fra underarmshud.

Vehikel

Rationalet bag valg af applikationsmiddel afhænger af inflammationsgraden.

Akutte væskende dermatoser behand-

les bedst med vandbaserede (O/V) produkter i modsætning til kroniske tørre dermatoser, som bedst behandles med olie-baserede (V/O) produkter. Således anbefales brug af cremer, gel og linimenter til akutte inflammationer og salver eller fedtcremer til tørre dermatoser (Tabel I).

Tilsætning af propylenglycol, hexylenglycol, dimethylsulphoxid eller andre alkoholbaserede bærerstoff er accelererer penetrationen af epidermis, som i praksis er det hastighedsbegrænsende led.

Keratolytiske præparater indeholdende salicylsyre, alfahydroxysyre (mælkesyre) eller glycolsyre forstærker ligeledes den kutane penetration og er derfor effektive til behandling af hyperkeratotiske dermatoser.

Anvendelse af selvkomponerede fortyndinger af de enkelte specialiteter frarådes.

Præparatvalg

Præparatvalget afhænger af diagnosen, patientens alder, præparatets styrke og hudområdet, der skal behandles. Præparatets pris er også vigtig at tage i betragtning, idet der er store prisforskelle mellem ækvi-effektive præparater.

Stærke kortikosteroider reserveres generelt til behandling af sværere dermatoser uden for ansigtregion og intertriginøse områder. Præparaterne er specielt anvendelige til palmo-plantare penetrationsresistente og hyperkeratotiske områder, hvor penetrationsvejen er lang.

Gruppe IV præparater bør

1. kun anvendes i kortere perioder og højst op til 50 gram om ugen,
2. normalt ikke anvendes under okklusion og kun efter anvisning fra hudlæge,
3. ikke anvendes til ansigt, armhuler, un-

der brystet, lyskere region eller under hudfolder,

4. ikke anvendes til børn < 12 år med mindre særlige forhold gør sig gældende.

Middelstærke steroider er velegnede til behandling af moderate til lette dermatoser. Til behandling af øjenlåg, intertriginøse og genitale dermatoser vælges 1-2,5% hydrokortisonpræparater. Faciale, intertriginøse og genitale dermatoser skal behandles kortvarigt 1-2 uger for at hindre udvikling af atrofi, telangiectasi og akneiforme eruptioner. Særlig omhu skal udvises ved behandling af øjenlåg, da længerevarende behandling kan kompliceres med udvikling af posterior katarakt og glaukom.

Børn

Børns relativt store ratio mellem kropsareal og kropsvægt øger risikoen for systemisk absorption. Det gælder i særdeleshed spædbørn. Cushing syndrom, suppression af HPA-aksen og vækstretardering er beskrevet efter uhensigtsmæssig brug af lokalsteroider.

Generelt frarådes brug af stærke steroider til behandling af udbredte kroniske hudlidelser fx atopisk eksem eller psoriasis, ligesom ansigt, hudfolder og anogenitalregion kun bør behandles med gruppe I-II præparater.

Med disse forbehold kan børn med akut eksemforværring behandles kortvarigt med stærke steroider. Intermitterende behandling med stærke steroider skal altid efterfølges af lange behandlingsfri intervaller.

Doseringsmetoder

Applikation af lokalsteroid i mængder, som overstiger receptormætningsgraden, vil ikke øge stoffets virkning, men derimod øge risikoen for systemisk absorption. Præparaterne appliceres almindeligvis i et

Tabel I. Anvendelsesområde for lokale glukokortikoider afhængig af vehiklet.

Dispensering Vehikler	Egenskaber, fordele og ulemper	Anvendelse
Salver Lanolin Vaselin	Okklusiv effekt Absorptionsøgning Medfører sjældent svie eller brænden i huden Fedtet konsistens	Fortykkede hyperkeratotiske dermatoser Afløsning af skæl og skorper Velegnede til kroniske eksem og psoriasis samt applikation på slimhinder Applikation natten over
Fedtcremer Cremer Vand/alkoholbaserede med konserveringsmidler	Tendens til misfarvning Kosmetisk velegnede Indgnides ubesværet på alle hudområder Tendens til svie og brænden i huden	Akutte eksemtilstande Ambulant behandling
Geler Kolloidopløsninger	Nyere vandbaserede geler har ringe tendens til at svie	Hårbundsbehandling Væskende akut kontaktdermatitis
Linimenter Pulverbaserede	Udtørrende effekt	Hårbundsbehandling

tyndt lag 2×dgl. på det angrebne sted. Studier viser imidlertid, at stratum corneum har en betydelig reservoirfunktion, som bevirker, at steroidmolekyler kan frigives op til en uge efter en enkelt applikation. Dosering af stærke lokalsteroider 1×dgl. synes derfor lige så effektivt som applikation 2×dgl.

For de øvrige grupper af lokalsteroider gælder, at dosering mere end 2×dgl. kun er indiceret ved behandling af slimhindeaffektioner.

Fingerspidsregel. 1 voksen fingerspidsenhed (FSE) = 0,5 g svarer til den mængde creme/salve, der kan ligge på den yderste del af patientens pegefinger. Ved smøring af en arm anvendes 3 FSE. Smøres 2×dgl. i 7 dage, anvendes 3×0,5 g ×2×7 – altså ca. 20 g. Til et ben anvendes 6 FSE og til en hånd 1 FSE. Applikationsmængden til børn svarer til $\frac{1}{3}$ af 1 voksen FSE.

Okklusionsbehandling og behandling af inflammatoriske hudsygdomme med defekt epidermisbarriere forstærker i sig selv den perkutane penetration. Okklusionsbehandling forudgås bedst af badning for at opløse keratotisk debris. Okklusionen beskytter de inflammatoriske læsioner og anvendes især til behandling af lokaliserede dermatoser som lichen simplex chronicus, lichen planus og prurigo nodularis, som ofte forværres ved krads og kløe. Af hensyn til risiko for lokal hudatrofi bør okklusionsbehandling ikke udstrækkes længere end højst 2-3 uger.

Intralæsionel triamcinolon injektion anvendes til lokaliserede hypertrofiske plaques af inflammatoriske og licheniserede dermatoser refrakte for superficiel behandling. Andre indikationer er alopecia areata, hypertrofiske- og keloide arvævssdannelse, granuloma annulare, negledystrofi og i enkelte tilfælde solitære acne

noduli. Ved overdosering ses kutan atrofi, telangiektasier og leukoderma, som ofte er reversibel efter et par måneder.

Bivirkninger og kontraindikationer

Lokalbivirkninger ses ofte i forbindelse med langvarig behandling, men er som regel reversible ved seponering.

Steroidatrofi involverer såvel epidermis som dermis. Epidermal atrofi skyldes reduktion af størrelsen af keratinocytter. Dermal atrofi kan resultere i irreversible striae.

Takyfylaksi er et udtrætningsfænomen, som kan ses efter få dages behandling og ofte efter langvarig kontinuerlig brug af et lokalsteroid. Toleranceudviklingen skyldes formentlig en »overmætning« af steroidreceptorerne og forsvinder sædvanligvis ved seponering. Præparateffekten genvindes senere.

Ved *pludselig seponering* efter længere tids lokalbehandling med stærkt eller middelstærkt virkende glukokortikoider kan ses tilbageslagsvirkning (»rebound« fænomen) i form af rødme, svien og brænden i huden. Ved behandling af ansigtshud med stærkt eller middelstærkt virkende glukokortikoider kan der udvikles en meget generende papuløs dermatitis. Dette kan forhindres ved aftrapning, eventuelt behandling med svagere virkende glukokortikoider.

Steroidpurpura ses ofte hos ældre. Acne og hirsutisme ses kun ved systemisk absorption.

Almindeligvis absorberes kun en så ringe del af det anvendte glukokortikoid, at hormonbalancen ikke forrykkes måleligt. *Systemiske virkninger* af glukokortikoiderne kan dog optræde i enkelte tilfælde ved øget absorption, fx ved applikation på større, inflammatoriske hudområder eller på hud med defekt hornlag. Børn

og patienter med leverinsufficiens har generelt størst risiko for bivirkninger ved systemisk absorption.

Allergi over for hormonpræparaterne er sjælden, men kan volder problemer og bør mistænkes i alle tilfælde, hvor behandlingen svigter eller medfører forværring. Ofte drejer det sig om allergi over for indholdstofferne i cremeprodukterne, som er vandbaseret og tilsat konserveringsmidler. Det er sjældent, at allergien skyldes en reaktion over for det aktive hormonpræparat. I mange tilfælde tåler patienten det samme præparat i salveform.

Epikutantest med lokalsteroider og vepikelbestanddele bør udføres ved mistanke til kontaktallergi. Reaktionen skal aflæses op til 1 uge efter testen, da præparaternes antiinflammatoriske effekt reducerer det sædvanlige reaktionsmønster.

Øvrige bivirkninger er forværring af rosacea, telangiektasier, hypo/hyperpigmentering, hypertrikose, pustuløs dermatitis og kontaktdermatitis.

Lokale glukokortikoider er kontraindicerede ved acne, rosacea, perioral dermatitis, pustuløs psoriasis, kontaktallergi over for indholdsstoffer samt ved inficerede dermatoser uden samtidig kausal behandling.

Behandlingsstrategi

Det er vanskeligt at opstille et præcist doseringsregime, især når det gælder kroniske dermatoser såsom psoriasis, atopisk eksem og håndeksem, idet disse sygdomme ofte har et dynamisk fluktuerende forløb.

Behandlingsstrategi

1. Initialbehandling med kortvarig brug af stærke lokalsteroider.
2. Vedligeholdelsesbehandling med længerevarende brug af middelstærke til svage lokalsteroider.

**Postbesørget blad
(0900 KHC) 51211**

Adressemærkatene er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8 C, 1263 København K.

3. Intermitterende pulsbehandling med stærke lokalsteroider 2×ugentligt (weekend).
4. Intervalbehandling med indskudte behandlingsfrie perioder (uger).
5. Behandlingsfrie perioder betyder i denne sammenhæng fortsat rigelig brug af fugtighedscremer og evt. samtidig brug af alternative antiinflammatoriske lokalbehandlingsmidler.

Hos voksne benyttes gruppe III-IV præparater i 4-5 dage. Herefter aftrapning til de middelstærke gruppe II præparater i 1-2 uger med glidende overgang til de svage gruppe I præparater som vedligeholdelsebehandling. Denne model er steroidbesparende og kan især ved akutte eksemmer forkorte den samlede behandlingstid.

Behandling af kroniske dermatoser kræver i sagens natur ofte gentagen brug af intermitterende behandling. Ved længerevarende forløb er det særligt hensigtsmæssigt at begrænse døgnbehandlingen til 1 enkel applikation af lokalsteroid. Engangsdosering nedsætter steroidforbruget og er samtidig tidsbesparende for patienten.

Præparater med høj lipofilitet (fx mometasonfuroat) vil ofte kunne anvendes til dette formål. Mometasonfuroatpræparater er klorsubstituerede lokalsteroider med specielle vehikelegenskaber, som forstærker præparatets penetration gennem stratum corneum.

Behandlingsmål

1. Markant bedring med remission af den akutte eksemfase inden for få dage.
2. Symptomfrihed efter 2-3 ugers behandling
3. Ringe risiko for hudatrofi eller kontaktallergi.
4. Optimal compliance ved dosering 1×dgl.

Langtidsbehandling af kronisk håndeksem

Intermitterende behandling over 30 uger med engangsdosering af mometasonpræparat 2×ugentligt (weekend-behandling) eller hver anden dag er vist at være uden bivirkninger. Behandlingseffekten fandtes størst ved patienter med dorsalt lokaliseret håndeksem.

Atopisk eksem

Intermitterende behandling afhængig af sygdomsaktivitet.

Øjenomgivelser: Gruppe I præparat 1-2×dgl. i højst 1-2 uger.

Ansigt: Gruppe I-II præparat 1-2×dgl. i 1 uge, herefter højst 2×ugentligt.

Krop og ekstremiteter: Gruppe II-III præparat 1-2×dgl. i højst 2 uger, herefter højst 2×ugentligt.

Ved længerevarende behandling indskydes behandlingsfrie perioder på mindst 2 uger.

Psoriasis

Hårbund. Intermitterende behandling 3×ugentligt eller kontinuerlig behandling 1×dgl. i 2-3 uger med stærke lokalsteroider kan anvendes uden bivirkninger. Behandlingsfri intervaller på 1 til 3 uger tilstræbes. Præparatvalg i form af linimenter eller keratolytiske salver foretrækkes. Det tilrådes at behandle initiale manifestationer for at undgå udviklingen af hyperkeratotiske skællag.

Plaques. Persisterende elementer over knæ og albue-regioner, over sacrum og på crura responderer sædvanligvis på okklusionsbehandling med stærke steroider 2×ugentlig

Håndflader og fodsåler. Okklusionsbehandling (hydrokolloid/bomuldshandsker/sokker) med stærke steroider i korte perioder (1-2 uger). Kombineres med keratolytika (salicylsyre 10-20%).

Neglepsoriasis. Terapeutisk vanskeligt. Intralæsionel injektion af moderat stærke lokalsteroider i neglematrix 1-2×månedligt anvendes.

Kombinationssteroider

Kombinationspræparater anvendes ved inficerede eksem sygdomme lokaliseret intertriginøst og ved bledermatitis. Større udbredning behandles bedst med systemisk antibiotikum og lokalt steroid uden tilsætning af antimikrobielt virkende midler.

Hydroxyquinoloner (chlorquinaldol, clioquinol og haloquinol) har antibakteriel aktivitet og en noget mindre aktivitet mod dermatofytter. Præparaterne giver ikke resistensudvikling, men er svagt sensibiliserende. Desuden har de en ulempe i form af lettere misfarvning af hud og tøj.

Fusidinsyre kombinationspræparater er særligt anvendelige til behandling af impetiginiseret eksem. Fusidinsyremolekylet har steroid-lignende struktur med høj penetrationsevne. Præparaterne har kun antibakteriel effekt, og trods mange års klinisk brug er der endnu ikke konstateret krydsresistens eller krydsallergi over for andre antibiotika.

Retningslinier

1. Forudgående podning til bakterie- og svampedyrking tilrådes.
2. Kombinationspræparater benyttes bedst tidligt i eksemforløbet i højst 1 uge. Langtidsbrug skal undgås, specielt til stasesdermatitis på crura, hvor risikoen for sensibilisering er størst.
3. Når bakterieantallet er reduceret, vil lokalsteroid alene ofte være tilstrækkeligt.

Michael Heidenheim
Dermatologisk afdeling D
H:S Bispebjerg Hospital