

Dermatocorticosteroïden

Leidraad 2019

Colofon

Leidraad Dermatocorticosteroïden

© 2019, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030-2006800

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Versie: 05-04-2019

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen. Adres: zie boven.

Deze leidraad is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en vertegenwoordigt de geldende professionele standaard.

Inhoudsopgave

SAMENSTELLING WERKGROEP 2018.....	3
SAMENSTELLING WERKGROEP 2000.....	4
SAMENVATTING.....	5
INLEIDING.....	9
WERKING.....	11
WERKINGSMECHANISME.....	11
WERKZAAMHEID.....	11
CLASSIFICATIE.....	12
BIJWERKINGEN.....	14
LOKALE BIJWERKINGEN.....	14
SYSTEMISCHE BIJWERKINGEN.....	14
ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING.....	20
BEHANDELING MET DERMATOCORTICOSTEROÏDEN.....	21
APPLICATIEFREQUENTIE.....	21
TOE TE PASSEN HOEVEELHEID PER KLASSE EN LEEFTIJD.....	21
VINGERTOPEENHEDEN.....	22
CONTRA-INDICATIES.....	23
VERSLAVING AAN DERMATOCORTICOSTEROÏDEN.....	24
CONTROLE.....	26
PATIËNTENVOORLICHTING.....	26
LITERATUUR.....	27
BELANGENVERKLARINGEN WERKGROEP.....	31

Samenstelling werkgroep 2018

Werkgroepleden	Vereniging en affiliatie
Mw. dr. M.A. Middelkamp Hup, dermatoloog	NVDV, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie AMC, Amsterdam, voorzitter
Dhr. B.W.M. Arents	VMCE, patiëntvertegenwoordiger, Nijkerk
Mw. dr. M.S. de Bruin-Weller, dermatoloog	NVDV, Universitair Medisch Centrum Utrecht
Dhr. dr. J.J.E. van Everdingen, directeur NVDV	Bureau NVDV
Mw. dr. A.F.S. Galimont, dermatoloog	NVDV, DermaTeam Zeeland
Mw. M.M.M. Geleedst-de Vooght, apotheker/klinisch farmacoloog	NVZA, Rijnstate, Arnhem
Mw. dr. P.P.M. van Lümig, dermatoloog	NVDV, Kliniek Mosaderma, thans Maastricht UMC+
Dhr. prof. dr. T. Rustemeyer, dermatoloog	NVDV, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc, Amsterdam
Mw. drs. A.A.J. van der Sande, arts-onderzoeker	Bureau NVDV, ondersteuning leidraad t/m december 2017
Mw. L. Teligui, MSc, arts-onderzoeker	Bureau NVDV, ondersteuning leidraad van maart 2018 t/m december 2018
Mw. L.S. van der Schoot, MSc, arts-onderzoeker	Bureau NVDV, ondersteuning leidraad vanaf december 2018

Samenstelling werkgroep 2000

Werkgroepleden	Vereniging en affiliatie
Mw. prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, dermatoloog	Academisch Ziekenhuis Utrecht, voorzitter
Mw. dr. C.J.E. Kaandorp, arts	Stafmedewerker CBO, secretaris
Dr. B.J.G. Daemen, apotheker	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, Den Haag
Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en adjunct-directeur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
Dr. H.J. Hulsebosch, dermatoloog	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
J.R. van der Laan, huisarts	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
J.A.M. Lablans, dermatologisch verpleegkundige	Nederlandse Vereniging van Dermatologisch Verpleegkundigen en Verzorgenden; Academisch Ziekenhuis Groningen
Dr. J.G. van der Schroeff, dermatoloog	Rode Kruis Ziekenhuis, Juliana Kinderziekenhuis en Ziekenhuis Bronovo, Den Haag
Dr. P.G.M. van der Valk, dermatoloog	Academisch Ziekenhuis Nijmegen
Dr. P.C. van Voorst Vader †, dermatoloog	Academisch Ziekenhuis Groningen
D.H. Winterberg, kinderarts	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Mw. C.J.G.M. Rosenbrand, arts	Stafmedewerker CBO, verrichtte de literatuurzoekacties

Samenvatting

Inleiding

Dermatocorticosteroïden behoren tot de meest toegepaste externa. In 2016 werden bijna vier miljoen recepten voor dermatocorticosteroïden door de openbaar apotheker ter hand gesteld in Nederland.

In 2018 heeft een werkgroep op verzoek van het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie de leidraad uit 2000 geheel herzien. Het doel hiervan was het maken van een praktische handleiding voor het gebruik van dermatocorticosteroïden, met speciale aandacht voor classificatie, bijwerkingen, zwangerschap en borstvoeding, applicatiefrequentie, toe te passen hoeveelheid per klasse en leeftijd, vingertopeenheden, contra-indicaties, verslaving en controle. De leidraad is bedoeld voor het gebruik van dermatocorticosteroïden in het algemeen en niet voor een specifiek ziektebeeld; daarvoor verwijzen we naar de desbetreffende richtlijnen per ziektebeeld.

De werkgroep heeft er niet naar gestreefd een EBRO- of GRADE-richtlijn op te stellen, omdat de effectiviteit van dermatocorticosteroïden niet wordt betwijfeld. Wat vooral ontbreekt in de wetenschappelijke literatuur zijn klinische studies waarin verschillende dermatocorticosteroïden qua werkzaamheid en bijwerkingen met elkaar worden vergeleken. Daar waar wetenschappelijke literatuur voorhanden was, is geprobeerd de aanbevelingen zo goed mogelijk te onderbouwen.

Werking

Dermatocorticosteroïden zijn afgeleid van de glucocorticosteroïde hormonen cortison en hydrocortison. Bij toepassing bij huidziekten zijn de belangrijkste effecten remming van de ontstekingsreactie, remming van de celdeling en vasoconstrictie. Op basis hiervan geven dermatocorticosteroïden een symptomatische verbetering bij een groot aantal dermatosen, inclusief jeukvermindering.

De werkzaamheid hangt af van de aard van het corticosteroïdmolecuul: veranderingen hieraan kunnen de penetratie door het stratum corneum en de affiniteit met de intracellulaire receptoren vergroten. De beschikbaarheid is groter vanuit een vet vehiculum waarin het corticosteroïd is opgelost in plaats van gedispergeerd en waaraan een penetratiebevorderaar is toegevoegd. Bij een dun of aangetast stratum corneum is de barrièrefunctie van de huid verminderd en de opname van het corticosteroïd vergroot.

Classificatie

Dermatocorticosteroïden worden naar sterkte ingedeeld in vier klassen (zie tabel 1). Met de sterkte neemt de kans op bijwerkingen toe. Deze ontstaan gewoonlijk na gebruik gedurende weken tot maanden. Kinderen hebben een grotere kans op systemische bijwerkingen door hun relatief grote lichaamsoppervlak.

De moleculaire structuur van een corticosteroïd bepaalt de eigenschappen, zoals lipofiliteit, de affiniteit voor de glucocorticoïdreceptor en metabolisering. De klasse 3-preparaten mometasonfuroaat en fluticasonpropionaat hebben een hoge lipofiliteit en affiniteit voor de glucocorticoïdreceptor, maar kennen een lage biologische beschikbaarheid. Zo is de halfwaardetijd van fluticasonpropionaat na systemische toediening ongeveer 7-10 uur, van mometasonfuroaat ongeveer 6 uur, terwijl deze van betamethason 36-48 uur is. Omdat een korte halfwaardetijd mogelijk minder lokale en systemische bijwerkingen geeft, heeft de werkgroep wat betreft klasse 3-preparaten een lichte voorkeur voor fluticasonpropionaat en mometasonfuroaat boven betamethason.

Het verdient de voorkeur de gebruikelijke concentraties van het corticosteroïd toe te passen, voor zowel FNA- als handelspreparaten. De vermeende voordelen van aanpassing van de

concentratie (mogelijk minder bijwerkingen) lijkt niet op te wegen tegen de nadelen, zoals het verlies aan standaardisatie en onvoorspelbare effecten op de sterkte. Het is in dat geval beter om de applicatiefrequentie te verminderen.

Bijwerkingen

Veel voorkomende lokale bijwerkingen zijn atrofie, teleangiëctasieën en striae (zie tabel 2). Sommige bijwerkingen zijn reversibel, zoals kortdurende epidermale atrofie, andere zijn irreversibel, zoals striae. Het risico op bijwerkingen is groter op plaatsen waar het stratum corneum dunner is, bijvoorbeeld in het gelaat, op de oogleden, in de lichaamsplooiën of op de genitaliën. Dit geldt ook voor huidaandoeningen waarbij de huidbarrière verstoord is, zoals constitutioneel eczeem. Ook onder occlusie (luier, hydrocolloïd) kan versterkte absorptie optreden. In de liezen, op de binnenzijde van de bovenbenen, in de oksels en op de binnenzijde van de bovenarmen kunnen snel striae ontstaan. Met name bij kinderen net voor en in de puberteit is er een groter risico op het ontwikkelen van striae. Percutane absorptie van dermatocorticosteroiden kan leiden tot systemische beschikbaarheid van het lokaal aangebrachte corticosteroid. Hierdoor kunnen potentiële bijwerkingen optreden in verschillende orgaansystemen. Het is niet bekend wanneer systemische bijwerkingen optreden, dit verschilt per individu. Systemische bijwerkingen zijn cushingachtige verschijnselen, bijnierschorsinsufficiëntie, osteoporose, groeiremming, glaucoom en cataract (zie tabel 3).

Oculaire bijwerkingen

De werkgroep is van mening dat er vooralsnog geen reden is om, indien medisch noodzakelijk, het gebruik van dermatocorticosteroiden rond de ogen af te raden en evenmin is er een reden om preventief te screenen op glaucoom of cataract bij patiënten die dermatocorticosteroiden rond de ogen gebruiken, aangezien er geen relatie wordt gevonden tussen het gebruik van dermatocorticosteroiden en het optreden van glaucoom en cataract. Onderbehandeling van bijvoorbeeld eczeem rond de ogen kan leiden tot ernstige oogafwijkingen, met name van de cornea door frequent wrijven en krabben. De keuze om rond de ogen niet te behandelen kent derhalve mogelijk grotere risico's dan adequate behandeling met dermatocorticosteroiden. De voorkeur gaat uit naar een zo laag mogelijke klasse dermatocorticosteroiden. Bij andere contra-indicaties kunnen lokale calcineurine-remmers overwogen worden.

Bijnierschorsinsufficiëntie

Door het effect van dermatocorticosteroiden op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as), kunnen een corticosteroid geïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie en een exogeen syndroom van Cushing ontstaan. Het ontstaan hiervan is afhankelijk van verschillende factoren, zoals absorptie, potentie van dermatocorticosteroid, dosering, frequentie, duur van gebruik en gebruik op een groot lichaamsoppervlak, leeftijd, individuele verschillen in metabolisme en gevoeligheid voor corticosteroiden, gelijktijdig gebruik van andere corticosteroiden, leverfunctiestoornissen en beïnvloeding door andere geneesmiddelen (bijvoorbeeld CYP3A4-remmers).

De indicatie voor een ACTH-test wordt gesteld door een (kinder)endocrinoloog. Het onderzoek naar bijnierschorsinsufficiëntie bestaat uit een basaal cortisol in de ochtend (8.00-9.00 uur), zo nodig gevolgd door een 250 microgram ACTH-test.

Indien er bij een bewezen bijnierschorsinsufficiëntie klachten en verschijnselen van een bijnierschorsinsufficiëntie bestaan tijdens het afbouwen of staken van dermatocorticosteroiden kan hydrocortisonsuppletie nodig zijn (verwijzing naar polikliniek endocrinologie). Indien er sprake is van onderdrukking van de HPA-as bij een stabiele dosering/frequentie van dermatocorticosteroiden, zonder klachten of verschijnselen van bijnierschorsinsufficiëntie, is het aan te bevelen om in overleg met een endocrinoloog hydrocortisonsuppletie toe te passen in het geval van een stress situatie. Het advies is om langzaam af te bouwen en de cortisolniveaus te blijven volgen.

Contactallergie

Bij 0,5-5% van de gebruikers ontstaat een contactallergie voor dermatocorticosteroïden. In het geval van corticosteroïd bevattende topische middelen kan de contactallergische reactie gericht zijn tegen zowel een hulpstof in het vehikel (bijvoorbeeld wolalcohol) als tegen het corticosteroïd zelf. Dermatocorticosteroïden werden voorheen op basis van kruisreactiviteit ingedeeld in de groepen A, B, C en D. Nu worden ze onderverdeeld in drie groepen: groep 1, 2 en 3 (tabel 6).

Bij het vermoeden van een allergische reactie op een corticosteroïd dient epicutaan allergologisch onderzoek plaats te vinden. Hierbij moet naast de Europese basale reeks een specifieke corticosteroïdenreeks getest worden, omdat de Europese basale reeks slechts twee corticosteroïden bevat, te weten tixocortolpivalaat en budesonide, beide uit groep 1. Het aflezen van het epicutaan allergologisch onderzoek dient bij het testen van corticosteroïden, naast de gebruikelijke afleesmomenten op 48 uur en 72 uur, ook te geschieden na minimaal zes dagen. Door het anti-inflammatoire karakter van het corticosteroïd wordt de contactallergische reactie in eerste instantie namelijk onderdrukt, waarbij de vroege aflezing fout-negatief kan zijn. Pas later (na circa een week) wordt de vertraagde overgevoelighedsreactie dan manifest in de vorm van een positieve patch test.

Zwangerschap en borstvoeding

Er wordt een mogelijke associatie gezien tussen laag geboortegewicht en maternaal gebruik van dermatocorticosteroïden van klasse 3 en 4 van >300 gram per zwangerschap, maar niet bij het gebruik van dermatocorticosteroïden klasse 1 en 2. In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er mogelijk percutane absorptie plaatsvindt bij gebruik van dermatocorticosteroïden door de moeder en dat dit met name op kan treden bij gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden. Aan vrouwen kan worden verteld dat er geen significant verhoogd risico is op congenitale afwijkingen, vroeggeboorte en foetale dood wanneer dermatocorticosteroïden worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

In de dagelijkse praktijk is het belangrijk het voordeel van adequaat behandelen van bv het eczeem af te wegen tegen mogelijke risico's. Onderbehandeld eczeem tijdens de zwangerschap kan leiden tot slechte nachtrust en uitputting, een slechte kwaliteit van leven en angst/depressiegevoelens, wat mogelijk een veel nadeliger effect heeft op de zwangerschap dan het gebruik van dermatocorticosteroïden. Indien de ernst van het eczeem noodzaakt tot intensieve lokale behandeling met potente dermatocorticosteroïden klasse 3 of 4, wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar een expertisecentrum of een centrum met een topreferente functie. Fluticason kan niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap in verband met metabolisatie bij de overgang met de placenta. Verder zijn er geen studies bekend over welk middel de voorkeur heeft tijdens de zwangerschap en borstvoeding met uitzondering van fluticason. Er wordt gestreefd naar een zo min mogelijk systemisch effect, waarbij dezelfde dosering kan worden aangehouden als bij niet-zwangeren.

Behandeling

De applicatiefrequentie van dermatocorticosteroïden is in principe eenmaal per dag. In de beginfase kan ervoor gekozen worden om de behandeling dagelijks toe te passen, terwijl in de onderhoudsfase de behandeling intermitterend wordt voortgezet, bij voorkeur gedurende enkele aaneengesloten dagen per week (eenmaal daags).

De keuze voor een bepaalde klasse dermatocorticosteroïd wordt bepaald door de huidaandoening en het te behandelen gebied. Voor de hoeveelheden toe te passen dermatocorticosteroïden per week worden maxima gehanteerd (zie tabel 7 en 8). Voor het doseren van dermatocorticosteroïden kan de vingertopmethodiek worden gehanteerd (VTE, zie tabel 9).

Bij een aantal huidziekten is het gebruik van dermatocorticosteroïden gecontra-indiceerd, zoals rosacea, dermatitis peri-oralis/periorificialis en acne vulgaris.

Verslaving aan dermatocorticosteroïden

Onder verslaving aan dermatocorticosteroïden wordt verstaan dat bij het staken van het gebruik ervan ernstige cutane reboundsymptomen optreden, die alleen kunnen worden behandeld door het weer toepassen van dermatocorticosteroïden, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat. Men kan denken aan dermatocorticosteroïdverslaving indien er een brandend gevoel op de voorgrond staat en/of er sprake is van samenvloeiend erytheem, dat binnen dagen tot weken optreedt na het staken van het dermatocorticosteroïd. Omdat de klinische presentatie ook overlap heeft met bijvoorbeeld allergisch contacteczeem, moet dit worden uitgesloten. In de literatuur werd geen eenduidige strategie gevonden voor de behandeling van de ontwenningsverschijnselen, behalve verkoeling en psychologische ondersteuning.

Vrouwen lopen mogelijk meer kans op dermatocorticosteroïdverslaving vanuit cosmetische overwegingen. De werkgroep is van mening dat dermatocorticosteroïdverslaving in Nederland maar zelden voorkomt, al is niet bekend hoe vaak. De reden is dat, in tegenstelling tot sommige andere landen, er in Nederland geen vrij verkrijgbare dermatocorticosteroïdpreparaten zijn die ongesuperviseerd gebruikt kunnen worden. Om dermatocorticosteroïdverslaving evenwel te voorkomen is het van belang dat patiënten op de hoogte zijn van correct gebruik van dermatocorticosteroïden, met name in het gezicht, rond de genitaliën en intertrigineuze zones, door de juiste sterkte te gebruiken met een duidelijk applicatieschema (start, afbouw en onderhoud). Tevens is het van belang voorschriften voor dermatocorticosteroïden niet langdurig zonder controle te herhalen, ook om lokale bijwerkingen te voorkomen.

Controle en patiëntenvoorlichting

Indien men dermatocorticosteroïden voorschrijft voor langdurig, intensief gebruik, verdient het aanbeveling regelmatig de te behandelen huidafwijkingen te beoordelen, en effectiviteit en bijwerkingen van de dermatocorticosteroïden te evalueren. Eventueel optredende bijwerkingen dienen te worden geregistreerd; de therapie moet worden aangepast. Bij kinderen die op een onderhoudsbehandeling met klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden staan is het aan te raden de groei bij te houden en kan overwogen worden om voor het bewaken van de groei dit tezamen met een kinderarts te controleren.

De voorschrijvend arts en apotheker dienen, ook volgens de WGBO, de patiënt over het gebruik van dermatocorticosteroïden goed te informeren over de wijze waarop het middel moet worden gebruikt. Aandachtspunten hierbij zijn: uitleg over de werking, wegnemen corticofobie, indeling in sterkteklassen, klasse per lichaamsdeel, hoe vaak en hoeveel, en beleid bij onvoldoende effectiviteit. Voor schriftelijke informatie kan men gebruikmaken van de NVDV-patiëntenfolder *Corticosteroïden voor de huid - hormoonzalfen*. Tevens dient de voorschrijvend arts op het recept duidelijk aan te geven hoe en hoe vaak de patiënt het dermatocorticosteroïd moet gebruiken.

Inleiding

Omvang van het onderwerp

In 2016 werden bijna vier miljoen recepten voor dermatocorticosteroïden door de openbaar apotheker ter hand gesteld in Nederland. Enkelvoudige preparaten met een corticosteroïd werden 3,2 miljoen keer afgeleverd aan 1,4 miljoen gebruikers. Hiervan kende triamcinolonacetonide de meeste gebruikers (640.000), gevolgd door hydrocortisonacetaat (475.000). Bij de berekening zijn alleen geneesmiddelen meegenomen die worden vergoed door zorgverzekeraars. De voor de patiënt op maat gemaakte apotheekbereidingen zijn niet meegeteld. [SFK 2017]

Samenstelling van de werkgroep

Voor de herziening van de leidraad in 2018 werd in 2017 een werkgroep opgericht bestaande uit dermatologen, een apotheker/klinisch farmacoloog werkzaam in het ziekenhuis en een patiëntvertegenwoordiger (zie 'Samenstelling werkgroep', blz. 3). De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel werkgroeplid ontving gunsten die invloed hadden op de totstandkoming van de leidraad. Een overzicht van de belangenverklaringen is te vinden aan het einde van deze leidraad op bladzijde 31. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVDV.

Doelstelling en doelgroep

Het doel van de leidraad is het bieden van een praktische handleiding voor het gebruik van dermatocorticosteroïden ten behoeve van dermatologen, huisartsen, apothekers, kinderartsen en verpleegkundigen. Daarbij is gekeken naar de situaties waarin gebruik van dermatocorticosteroïden geïndiceerd is en wat de bijwerkingen zijn bij langdurig gebruik. De werkgroep heeft zich niet ten doel gesteld het werkingsprofiel van verschillende dermatocorticosteroïden ten opzichte van elkaar te beoordelen. De leidraad is bedoeld voor het gebruik van dermatocorticosteroïden in het algemeen en niet voor een specifiek ziektebeeld; daarvoor verwijzen we naar de desbetreffende richtlijnen per ziektebeeld. Op de website van de NVDV is een samenvatting van de leidraad beschikbaar (*Samenvatting leidraad Dermatocorticosteroïden*) na autorisatie van deze leidraad, en voor patiënten een afgeleide tekst van de leidraad (patiëntenfolder *Corticosteroïden voor de huid - hormoonzalven*).

Werkwijze

De oorspronkelijke leidraad dateert uit 2000. De gehele leidraad is in 2018 herzien. Literatuur werd aangedragen door de werkgroepleden en er werd gebruikgemaakt van (inter)nationale richtlijnen en reviews. De werkgroep heeft er niet naar gestreefd een EBRO- of GRADE-richtlijn op te stellen, om de eenvoudige reden dat de effectiviteit van dermatocorticosteroïden niet wordt betwijfeld. Het onderzoek dat hiernaar gedaan is dateert uit de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw. Wat met name ontbreekt in de wetenschappelijke literatuur zijn klinische studies waarin verschillende dermatocorticosteroïden qua werkzaamheid en bijwerkingen met elkaar worden vergeleken. Daar waar wetenschappelijke literatuur voorhanden was, is geprobeerd de aanbevelingen zo goed mogelijk te onderbouwen. De concepttekst werd tijdens een pressurecookerbijeenkomst door de gehele werkgroep beoordeeld en werd hierna ter commentariëring twee maanden op de D-page geplaatst en naar alle bij dit onderwerp betrokken verenigingen gestuurd, zijnde het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN), de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA), de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Huid Patiënten Nederland (HPN) en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) en hebben in deze ronde een bijdrage geleverd. Commentaren werden vervolgens

beoordeeld door de werkgroep en indien juist in de definitieve versie van de leidraad verwerkt. De definitieve leidraad werd door de NVDV geautoriseerd op 30-11-2018. De leidraad werd geautoriseerd door NHG, NVZA, V&VN en VMCE. De KNMP ondersteunt de leidraad zonder deze te autoriseren.

Werking

Dermatocorticosteroïden zijn synthetisch vervaardigde stoffen die worden toegepast op de huid. De stoffen zijn afgeleid van de glucocorticosteroïden cortison en hydrocortison, die door de bijnierschors worden aangemaakt.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van dermatocorticosteroïden is in grote lijnen als volgt. Na opname in de levende cellen van de epidermis vormt het corticosteroïd een complex met een intracellulaire receptor of bindingsplaats, waarvan er verschillende zijn geïdentificeerd. Het complex bindt zich vervolgens aan elementen van het nucleaire DNA. Dit beïnvloedt de transcriptie van het DNA. Een toename van de synthese van belangrijke effectoreiwitten, zoals annexine-1 (lipocortine-1), maar ook een afname van andere eiwitten, veroorzaakt biologische effecten. De drie belangrijkste effecten zijn remming van de ontstekingsreactie (anti-inflammatoire werking), remming van de celdeling (antiproliferatieve werking) en vasoconstrictie.

- Remming van de ophoping van afweercellen zoals lymfocyten, monocyten en macrofagen in het ontstoken weefsel en vermindering van de hechting van leukocyten aan capillair endotheel liggen aan de anti-inflammatoire werking ten grondslag. Ook de productie van ontstekingsfactoren zoals prostaglandinen, leukotriënen, cytokinen en histamine wordt geremd.
- Behalve dat de celdelingen in de epidermis worden geremd, wordt ook de aanmaak van componenten van het bindweefsel verminderd. Deze twee effecten verklaren dat de epidermis en de dermis bij langdurig gebruik dunner kunnen worden (atrofie) en dat er uitgezette bloedvaatjes, hematomen en striae kunnen ontstaan.
- Vasoconstrictie komt voort uit remming van het vrijkomen van mediators met vasoactieve effecten (cytokinen, histamine, catecholaminen). Dermatocorticosteroïden zouden ook een direct constrictief effect op de capillairen hebben.

Op basis van deze drie biologische effecten geven dermatocorticosteroïden een symptomatische verbetering bij een groot aantal dermatosen. De ontstekingsverschijnselen verdwijnen of verminderen, maar de oorzaak van de ontsteking wordt in het algemeen niet weggenomen. Jeuk als bijverschijnsel van de ontsteking wordt door dermatocorticosteroïden sterk verminderd. [Goodman 1996, Kirkland 2006, Polano 1977, Polano (a) 1984, Wiedersberg 2008]

Werkzaamheid

De werkzaamheid van een dermatocorticosteroïd hangt af van de structuur van het steroïdmolecuul, van het vehiculum en van de toestand van de huid. Hydrocortison is het basismolecuul voor alle dermatocorticosteroïden. Synthetische modificatie van hydrocortison leidt tot moleculen met andere eigenschappen. Uitwerkingen van deze modificaties kunnen zijn: verbetering van de penetratie, vertraging ofwel versnelling van de afbraak en verhoging van de affiniteit tot de receptor. [Polano (b) 1984, Wiedersberg 2008]

Verbetering van de penetratie treedt op door verestering van steroïden, met name op de C21-positie. Dit vergroot de lipofiliteit van het molecuul en bevordert daardoor de penetratie door het stratum corneum. De ester moet na opname in de huid wel gemakkelijk losgekoppeld kunnen worden om een receptorbinding aan te kunnen gaan. Vertraging van de afbraak van het steroïdmolecuul wordt bereikt door verestering op de C17-positie van het steroïdskelet. Verhoging van de affiniteit voor de steroïdreceptor ontstaat door fluoridering van het C9-atoom van het steroïdskelet. [Polano 1977, Wiedersberg 2008]

Naast de intrinsieke activiteit van de werkzame stof zijn ook de mate en de snelheid waarmee de werkzame stof beschikbaar komt op de plaats waar het een farmaceutische werking ontplooit van belang (biologische beschikbaarheid).

Hoewel vergelijkende studies schaars zijn, kan men op basis van in-vitro- en dierstudies veronderstellen dat een vet vehiculum een grotere biologische beschikbaarheid van het corticosteroid geeft dan een waterig vehiculum. [Polano 1976, Polano 1986, Smith 1990] Dermatocorticosteroiden die in het vehiculum zijn opgelost, worden in beginsel sneller door de huid opgenomen dan dermatocorticosteroiden die in het vehiculum zijn gedispergeerd. Indien het dermatocorticosteroid echter een te grote affiniteit heeft tot het vehiculum wordt het slecht afgegeven aan de huid. [Kirkland 2006, Wiedersberg 2008] Bij de gestandaardiseerde corticosteroidpreparaten (FNA- en handelspreparaten) is daarom bij de samenstelling ervan gezocht naar een optimum tussen minimale oplosbaarheid en maximale afgifte.

Het stratum corneum is een belangrijke barrière tussen buiten en binnen. De kwaliteit ervan bepaalt de opname van het dermatocorticosteroid. In gebieden met een dun stratum corneum (huidplooien, genitaliën, lies, oogleden) is de opname groter en daarmee ook de kans op bijwerkingen; in gebieden met een dik stratum corneum (handpalmen, voetzolen) is de kans op bijwerkingen kleiner. Bij een intacte huid is de barrierefunctie maximaal; bij een huidziekte die de barrière beschadigt, is de doorgankelijkheid voor dermatocorticosteroiden vergroot. [Wiechers 1989] Bij kinderen is de barrierefunctie in de eerste levensjaren nog in ontwikkeling. Bij premature pasgeborenen is de barrierefunctie van de huid verminderd. [Barker 1987, Visscher 2015]

De indruk bestaat dat bij langer durend continu gebruik van dermatocorticosteroiden de werkzaamheid kan verminderen (tachyfylixie). Van sterkere dermatocorticosteroiden is tachyfylixie onder experimentele omstandigheden vastgesteld. [Singh 1996, Singh 2015, Du Vivier 1975]

Classificatie

Dermatocorticosteroiden worden in Nederland en in de meeste Europese landen naar sterkte ingedeeld in vier klassen: zwak, matig sterk, sterk en zeer sterk werkzaam (ook klasse 1, 2, 3 en 4 genoemd; tabel 1). [Niedner 1998] Deze indeling in effectiviteitsklassen komt overeen met die van het *Farmacotherapeutisch Kompas*. De grenzen tussen de klassen zijn niet scherp en de nauwkeurigheid van de indeling wordt vooral voor preparaten van klasse 2 en 3 betwijfeld. In de indeling zijn de invloeden van het vehiculum op de sterkte van het preparaat niet verwerkt.

In verschillende dermatologische leerboeken (Braun-Falco, Rook, Fitzpatrick) zijn andere indelingen gepubliceerd, die onderling verschillen en deels ook verschillen van de indeling in het *Farmacotherapeutisch Kompas*. [Burgdorf 2009, Goldsmith 2012, Griffiths 2016] Zo hanteert de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een indeling van dermatocorticosteroiden in zeven klassen, waarbij klasse I het sterkste is en klasse VII het zwakste. [Bologna 2012] Bij deze indeling wordt wel rekening gehouden met het vehiculum waarin het dermatocorticosteroid zich bevindt. Hierdoor zijn bepaalde dermatocorticosteroiden die in onze vier-klassenindeling beschouwd worden als matig sterk werkend in de WHO-classificatie anders ingedeeld. Een voorbeeld hiervan is triamcinolonacetonide, dat in Nederland beschouwd wordt als een matig sterk werkend dermatocorticosteroid (klasse 2). Volgens de indeling van de WHO is triamcinolonacetonide in zalfvorm een sterk werkend dermatocorticosteroid (klasse 3); alleen in crèmevorm wordt het beschouwd als een matig sterk werkend dermatocorticosteroid (klasse 2).

Alle indelingen zijn grotendeels gebaseerd op surrogaatuitkomsten of intermediaire eindpunten en niet op klinische effecten. De relatie tussen deze parameters en de effectiviteit is omstreden. De werkgroep meent daarom dat het niet mogelijk is uitspraken te doen op grond waarvan de indeling in het *Farmacotherapeutisch Kompas* gewijzigd dient te worden. Met deze kennis kan de voorschrijver echter wel voorzichtigheid hanteren bij het gebruik van triamcinolonacetonide in een zalfbasis.

De klinische relevantie van de soms geclaimde dissociatie tussen werkzaamheid en bijwerkingen op lokaal en systemisch niveau is tot nu toe voor geen enkel preparaat onomstotelijk aangetoond.

De moleculaire structuur van een corticosteroïd bepaalt de eigenschappen, zoals lipofiliteit, de affiniteit voor de glucocorticoïdreceptor en metabolisering. De klasse 3-preparaten mometasonfuroaat en fluticasonpropionaat hebben een hoge lipofiliteit en affiniteit voor de glucocorticoïdreceptor, maar kennen een lage biologische beschikbaarheid. [Kirkland 2006, Wiedersberg 2008] Zo is de halfwaardetijd van fluticasonpropionaat na systemische toediening ongeveer 7-10 uur, van mometasonfuroaat ongeveer 6 uur, terwijl deze van betamethason 36-48 uur is. [Farmacotherapeutisch Kompas (b)] Omdat een korte halfwaardetijd mogelijk minder lokale en systemische bijwerkingen geeft, heeft de werkgroep wat betreft klasse 3-preparaten een lichte voorkeur voor fluticasonpropionaat en mometasonfuroaat boven betamethason. Daarbij zijn er vanwege het vervallen van patenten en beschikbaar komen van generica geen significante prijsverschillen meer tussen deze drie middelen. Voor wat betreft de andere klassen zijn er onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar om daarover een gefundeerde uitspraak te doen.

Tabel 1. Klasse-indeling dermatocorticosteroïden

Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4
Hydrocortisonacetaat 1%	Clobetasonbutyraat 0,05% Flumetasonpivalaat 0,02% Hydrocortisonbutyraat 0,1% Triamcinolonacetonide 0,1%	Betamethasondipropionaat 0,05% Betamethasonvaleraat 0,1% Desoximetason 0,25% Fluticasonpropionaat 0,005% (zalf) en 0,05% (crème) Mometasonfuroaat 0,1%	Clobetasolpropionaat 0,05% Betamethasondipropionaat 0,05% in propyleenglycolhoudende basis

[Farmacotherapeutisch Kompas]

Het verdient de voorkeur de gebruikelijke concentraties van het corticosteroïd toe te passen, voor zowel FNA- als handelspreparaten. De werkgroep meent dat de vermeende voordelen van verlaging van de concentratie (mogelijk minder bijwerkingen) niet opwegen tegen de nadelen, zoals het verlies aan standaardisatie en onvoorspelbare effecten op de sterkte. [Gao 1994, Gibson 1983, Lütgemeier 1987, Wiedersberg 2008] Het is in dat geval beter om de applicatiefrequentie te verminderen.

Bijwerkingen

Er worden twee soorten bijwerkingen onderscheiden: lokale (cutane) en systemische bijwerkingen.

Lokale bijwerkingen

De lokale bijwerkingen van op de huid gebruikte dermatocorticosteroïden (tabel 2) zijn het gevolg van de biologische eigenschappen. De kans op het ontstaan van bijwerkingen neemt toe met de sterkte van het corticosteroïd. Hydrocortisonacetaat, een klasse 1-preparaat, veroorzaakt zelden lokale bijwerkingen, een klasse 4-preparaat kan bij onoordeelkundig gebruik na enige tijd leiden tot bijwerkingen. Sommige bijwerkingen zijn reversibel, zoals kortdurende epidermale atrofie, andere zijn irreversibel, zoals striae. Bijwerkingen ontstaan doorgaans bij langdurig en continu gebruik van dermatocorticosteroïden. Wanneer in de onderhoudsfase intermitterend wordt behandeld, is er minder kans op bijwerkingen, ook na lange tijd. Het risico is groter op plaatsen waar het stratum corneum dunner is, bijvoorbeeld in het gelaat, op de oogleden, in de lichaamsplooiën of op de genitaliën. Aldaar kan versterkte absorptie optreden en deze plaatsen zijn daardoor gevoelig voor bijwerkingen. Dit geldt ook voor huidaandoeningen waarbij de huidbarrière verstoord is, zoals constitutioneel eczeem. Ook onder occlusie door bijvoorbeeld een luier of hydrocolloïd kan versterkte absorptie optreden. In de liezen, op de binnenzijde van de bovenbenen, in de oksels en op de binnenzijde van de bovenarmen kunnen bovendien snel striae ontstaan. [Drake 1996, Feldmann 1967, Miller 1980, Mochizuki 2009] Met name bij kinderen net voor en in de puberteit is er een groter risico op het ontwikkelen van striae.

Tabel 2. Lokale bijwerkingen van uitwendig toegepaste dermatocorticosteroïden (frequentie onbekend)

Atrofie, zowel van de dermis als van de epidermis
Maskering van schimmelinfecties
Periorale en periorbitale dermatitis
Striae, vooral bij lies- en oksel-, en elleboogplooiën (met name bij kinderen net voor en in de puberteit)
Teleangiëctasieën
Acneïforme eruptie
Contactallergie voor het corticosteroïd
Gluteale granulomen bij luierdermatitis
Hypertrichose
Hypopigmentatie
Maskering van contactallergieën
Purpura, ecchymosen
Verergering van bestaande infecties
Vertraagde wondgenezing

Systemische bijwerkingen

Percutane absorptie van dermatocorticosteroïden kan leiden tot systemische beschikbaarheid van het lokaal aangebrachte corticosteroïd. Hierdoor kunnen potentiële bijwerkingen optreden in verschillende orgaansystemen. Het is niet bekend wanneer of op welke termijn systemische bijwerkingen optreden. Dit verschilt per individu. Een van de mogelijke systemische bijwerkingen van dermatocorticosteroïden die beschreven zijn, is het effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as), zoals een corticosteroïdgeïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie en een exogeen syndroom van Cushing. [Haeck 2007] Zie tabel 3 voor een overzicht van de systemische bijwerkingen.

Systemische bijwerkingen bij kinderen

De barrièrefunctie bij kinderen is in de eerste levensjaren nog in ontwikkeling. [Sillevis Smitt 1991] Pas op 3-4-jarige leeftijd bereiken parameters die beschouwd worden als maat voor barrièrefunctie, zoals transepidermaal waterverlies (TEWL) en stratum corneumdikte, het niveau van de volwassen huid. [Mack 2016, Walters 2016] Bij huidaandoeningen waar sprake is van een barrièrefunctiestoornis, zoals bij atopisch eczeem, is de absorptie via de huid bijna tweemaal groter in vergelijking met de gezonde huid. [Halling-Overgaard 2017] Bij kinderen met atopisch eczeem is bovendien de percutane absorptie groter bij kinderen jonger dan 18 maanden, bij kinderen met ernstig eczeem en bij kinderen met actief eczeem. [Turpeinen 1986, Turpeinen (a) 1988, Turpeinen (b) 1988] Door het relatief grote lichaamsoppervlak ten opzichte van het lichaamsgewicht hebben kinderen een grotere kans op systemische bijwerkingen bij gebruik van dermatocorticosteroïden. De verhouding lichaamsoppervlak/gewicht is bij een pasgeborene 2,6 maal en bij een 3-jarige 1,6 maal zo groot als bij volwassenen. In de loop van de jaren wordt dit relatieve verschil kleiner, tot de volwassen verhouding tijdens de puberteit is bereikt. De barrièrefunctie van de huid van premature pasgeborenen is verminderd ten opzichte van à terme pasgeborenen, en bij deze patiëntengroep dient men dan ook extra rekening te houden met systemische bijwerkingen. [Barker 1987] Verder moet men bij nier- en leverfunctiestoornissen extra alert zijn op bijwerkingen, aangezien dan de afbraak en de uitscheiding van corticosteroïden zijn verstoord. [Arnold 1995]

Vertraging van de lengtegroei en bijnierschorsinsufficiëntie zijn de systemische bijwerkingen waar men bij kinderen alert op moet zijn. Vertraging van de lengtegroei kan gezien worden bij langdurig gebruik van dermatocorticosteroïden, maar er wordt ook gedacht dat groeivertraging bij kinderen met atopisch eczeem onderdeel is van het atopisch syndroom. [Baum 2002, Kristmundsdottir 1987, Patel 1997] Bijnierschorsinsufficiëntie wordt vooral gezien ten gevolge van overmatig gebruik van sterkwerkende dermatocorticosteroïden. [Turpeinen 1989] Vanwege het risico op bijnierschorssuppressie dient men zo snel mogelijk over te gaan naar de laagst mogelijke maar wel effectieve klasse dermatocorticosteroïd, intermitterende behandelingen of naar alternatieven. Men dient zich te realiseren dat hoeveelheden dermatocorticosteroïden die veilig zijn voor de groei, nog wel bijnierschorssuppressie kunnen veroorzaken. Indien er een combinatie van dermatocorticosteroïden, inhalatieglucocorticoïden en nasale glucocorticoïden wordt gegeven, is de kans groter dat er een bijniersuppressie optreedt. Zolang patiënt deze medicatie blijft gebruiken zal hij zich goed voelen. Pas bij stoppen van behandeling zal patiënt klachten krijgen door een bijnierschorsinsufficiëntie, zoals koorts, frequent ziek zijn en algemene malaise (zie tabel 4). Bij vermoeden op bijnierschorsinsufficiëntie is het aangewezen om te overleggen met de kinderarts over het te volgen beleid inzake diagnostiek en therapie.

Tabel 3. Systemische bijwerkingen van uitwendig toegepaste dermatocorticosteroïden

Gewichtstoename en overgewicht
Hypertensie
Diabetes mellitus
Osteoporose
Groeivertraging bij kinderen
Elektrolytstoornis (hypokaliëmie)
Maagulcus en gastritis
Effect hypothalamus-hypofyse-bijnieras (glucocorticoïd geïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie, exogeen syndroom van Cushing)
Cataract, oculaire hypertensie, glaucoom
Angst, geïrriteerdheid, psychose, slaapstoornissen
Immunosuppressie (microbiële infecties, candidiasis, herpes, reactivatie van kaposisarcroom)
Hirsutisme

Oculaire bijwerkingen

De literatuur over de bijwerkingen van het gebruik van dermatocorticosteroiden op de oogleden is erg beperkt. In 2011 is een studie gedaan naar het vóórkomen van een verhoogde oogbolddruk en cataract bij 88 patiënten met constitutioneel eczeem (CE), die al dan niet dermatocorticosteroiden rond de ogen gebruikten. [Haeck 2011] Van deze 88 patiënten smeerden 37 patiënten regelmatig dermatocorticosteroiden rond de ogen. In de groep patiënten die dermatocorticosteroiden rond de ogen gebruikte, had één patiënt tijdelijk een verhoogde oogdruk die spontaan herstelde. Verder bleek één patiënt een corticosteroïdgerelateerd cataract te hebben. Bij deze patiënt werd echter het gebruik van prednison en niet de dermatocorticosteroiden verantwoordelijk gehouden voor het optreden hiervan. In de groep patiënten die geen dermatocorticosteroiden rond de ogen gebruikten, bleek één patiënt een CE-gerelateerd cataract te hebben. Deze patiënt had in de voorgaande twee jaar in totaal 240 gram dermatocorticosteroiden op zijn huid gebruikt. Deze hoeveelheid werd niet geacht de oorzaak van het cataract te zijn. Ook bleek één patiënt een corticosteroïdgeïnduceerd cataract te hebben bij gebruik van prednison naast de dermatocorticosteroiden. De conclusie van dit artikel was dan ook dat het gebruik van dermatocorticosteroiden rond de ogen, maar ook het cumulatief gebruik van dermatocorticosteroiden alleen, niet geassocieerd was met het optreden van glaucoom of cataract.

Het gebruik van orale corticosteroiden is wel duidelijk geassocieerd met oogheelkundige complicaties zoals glaucoom en cataract. [Haeck 2011, McDonough 2008, Poetker 2010]

De werkgroep is van mening dat er vooralsnog geen reden is om, indien medisch noodzakelijk, het gebruik van dermatocorticosteroiden rond de ogen af te raden en evenmin is er een reden preventief te screenen op glaucoom of cataract bij patiënten die dermatocorticosteroiden rond de ogen gebruiken, aangezien er geen relatie wordt gevonden tussen het gebruik van dermatocorticosteroiden en het optreden van glaucoom en cataract. Onderbehandeling van bijvoorbeeld eczeem rond de ogen kan leiden tot ernstige oogafwijkingen, met name van de cornea door frequent wrijven en krabben. De keuze om rond de ogen niet te behandelen kent derhalve mogelijk grotere risico's dan adequate behandeling met dermatocorticosteroiden. De voorkeur gaat uit naar een zo laag mogelijke klasse dermatocorticosteroïd. Bij andere contra-indicaties kunnen lokale calcineurineremmers overwogen worden.

Bijnierschorsinsufficiëntie

Factoren

Het ontstaan van een bijnierschorsinsufficiëntie en een exogeen syndroom van Cushing is afhankelijk van verschillende factoren, die per patiënt beoordeeld moeten worden [Tempark 2010]:

- Absorptie (huidbarrière; lichaamslocatie);
- Potentie van dermatocorticosteroïd;
- Dosering, frequentie, duur van gebruik en gebruik op een groot lichaamsoppervlak;
- Leeftijd (kinderleeftijd, waarschijnlijk doordat kinderen een dunnere huid en een grotere verhouding van lichaamsoppervlak/gewicht hebben);
- Individuele verschillen in metabolisme en gevoeligheid voor corticosteroiden;
- Ernstige leverfunctiestoornissen;
- Beïnvloeding van andere geneesmiddelen (inhalatie/neusspray/gewrichtinjectionen met corticosteroiden of CYP3A4-remmers).

Er zijn geen studies die onderzoek hebben gedaan naar de kans op bijnierschorsinsufficiëntie bij langdurig gebruik van dermatocorticosteroiden (> 1 jaar).

Klachten

Klachten van bijnierschorsinsufficiëntie kunnen mogelijk ontstaan als de dermatocorticosteroiden (snel) worden afgebouwd en zorgen voor een daling van corticosteroiden in het lichaam en daarbij de eigen bijnierschors (nog) niet in staat is om zelf

voldoende cortisol te produceren. [Van Velsen 2010] In onderstaande tabel zijn klachten en verschijnselen samengevat (tabel 4). Bij jonge kinderen worden de klachten vaak niet herkend omdat de verschijnselen lijken op een virale infectie. Wel wordt door ouders aangegeven dat het kind vaak ziek is.

Tabel 4. Klachten en verschijnselen van bijnierschorsinsufficiëntie

Klachten	Verschijnselen
Moeheid Malaise Koorts Hoofdpijn, met name in de ochtend Gebrek aan energie Zwakte Misselijkheid, braken Anorexie Buikpijn, diarree Pijn in het bewegingsapparaat (spieren en/of gewrichten)	Hypotensie Orthostatische hypotensie

Acuut hypocortisolisme kan in stresssituaties leiden tot een Addisoncrisis. Dit is een potentieel levensbedreigende situatie die gekenmerkt wordt door koorts, buikpijn, braken, misselijkheid, duizeligheid, verminderd bewustzijn, hoofdpijn, lage bloeddruk en snelle pols. Vooral jonge kinderen hebben een hoger risico op een crisis aangezien zij niet kunnen alarmeren.

In onderstaande tabel zijn mogelijke klachten en verschijnselen van een exogeen syndroom van Cushing samengevat (tabel 5). [Tempark 2010]

Tabel 5. Klachten en verschijnselen van exogeen syndroom van Cushing

Klachten	Verschijnselen	Bijkomende problemen
Moeheid Gewichtstoename Polyurie en polydipsie Pijn in het bewegingsapparaat Spierkrachtsverlies Toegenomen eetlust Somberheid Slapeloosheid Verminderde groei bij kinderen Concentratieproblemen Verminderd libido Geheugenproblemen Menstruatiestoornissen Stemmingswisselingen Acne	Snel ontstaan van hematomen Plethora gezicht Proximale myopathie Striae (rood-paars, > 1 cm) Buffalo hump Moonface (centrale) obesitas Supraclaviculaire opvulling Atrofie Perifeer oedeem Acne Hirsutisme Slechte wondgenezing Hypertensie	Diabetes mellitus Osteoporose Dyslipidemie Recidiverende infecties Hypokaliëmie Veneuze trombo-embolieën Avasculaire necrose heup

Onderzoek

Bij verdenking op bijnierschorsinsufficiëntie dient de dermatoloog door te verwijzen naar een (kinder)endocrinoloog. De indicatie voor een adrenocorticotroop hormoon-test (ACTH-test) wordt gesteld door een (kinder)endocrinoloog. Het onderzoek naar bijnierschorsinsufficiëntie bestaat uit een basaal cortisol in de ochtend (8.00-9.00 uur), zo nodig gevolgd door een 250 microgram ACTH-test.

Beleid

Indien er bij een bewezen bijnierschorsinsufficiëntie klachten en verschijnselen van een bijnierschorsinsufficiëntie bestaan tijdens het afbouwen of staken van dermatocorticosteroiden kan hydrocortisonsuppletie nodig zijn (verwijzing naar polikliniek endocrinologie). [Hermus 1998] Indien er sprake is van onderdrukking van de HPA-as bij een stabiele dosering/frequentie van gebruik van dermatocorticosteroiden, zonder klachten of verschijnselen van bijnierschorsinsufficiëntie, is het aan te bevelen om hydrocortisonsuppletie toe te passen in geval van een stresssituatie. Dit kan in overleg met een endocrinoloog geregeld worden. Het advies is om langzaam af te bouwen en de cortisolniveaus te blijven volgen.

Corticosteroid-stressinstructies zijn noodzakelijk bij een aangetoonde bijnierschorsinsufficiëntie op basis van gebruik van dermatocorticosteroiden. Deze bestaan uit de volgende onderdelen:

- Uitleg over een corticosteroidgeïnduceerde bijnierschorsinsufficiëntie: Wat is het? Hoe is het ontstaan? Wat zijn de mogelijke gevolgen? Waarom worden corticosteroid-stressinstructies gegeven? Wat is een bijniercrisis (addisoncrisis)?
- In overleg met endocrinoloog: recept hydrocortison oraal, voor zo nodig bij ziekte en hevige stress.
- In overleg met endocrinoloog: recept hydrocortison 100 mg intramusculair (Solu-Cortef 100 mg, SOLV IN ACT O VIAL), voor zo nodig bij ernstige ziekte.
- Spuitinstructie hydrocortisoninjectie bij ernstige ziekte.
- Verwijzing naar animatie HPA-as en stressinstructies website Bijniernet.nl.

Contactallergie

Het is mogelijk om een contactallergie voor corticosteroiden te ontwikkelen. [DeGroot 1997] Beschreven prevalenties van contactallergische reacties op corticosteroiden variëren tussen de 0,5 en 5%. [Otani 2016] In het geval van corticosteroidbevattende topische middelen kan de contactallergische reactie gericht zijn tegen zowel een hulpstof in het vehikel (bijvoorbeeld wolalcohol) als tegen het corticosteroid zelf.

Dermatocorticosteroiden werden op basis van structuur en klinische eigenschappen van oudsher ingedeeld in vier groepen die met elkaar zouden kunnen kruisreageren, namelijk groep A, B, C, en D. Groep D werd later verder onderverdeeld in twee subgroepen D1 en D2. [Baeck 2009] Naar aanleiding van groter inzicht in allergische reactiepatronen op dermatocorticosteroiden werd in 2011 de indeling van kruisreagerende dermatocorticosteroiden aangepast. [Baeck 2011] De oude A, B, C en D groepen zijn nu onderverdeeld in drie groepen: groep 1 (voornamelijk uit de oude groep A en D2), groep 2 (voornamelijk uit de oude groep B) en groep 3 (voornamelijk uit de oude groep C en D1) (tabel 6).

Bij het vermoeden van een allergische reactie op een corticosteroid dient epicutaan allergologisch onderzoek plaats te vinden. Hierbij moet naast de Europese basale reeks een specifieke corticosteroidenreeks getest worden. De Europese basale reeks bevat namelijk slechts twee corticosteroiden, te weten tixocortolpivalaat en budesonide, beide uit groep 1. Het aflezen van het epicutaan allergologisch onderzoek dient bij het testen van corticosteroiden, naast de gebruikelijke afleesmomenten op 48 uur en 72 uur, ook te geschieden na minimaal 6 dagen. Door het anti-inflammatoire karakter van het corticosteroid wordt de contactallergische reactie in eerste instantie namelijk onderdrukt, waarbij de vroege aflezing fout-negatief kan zijn. Pas later (na circa een week) wordt de vertraagde overgevoeligheidsreactie dan manifest in de vorm van een positieve patchtest. Bij een contactallergie op een corticosteroid uit eenzelfde groep bestaat het risico op kruisreactiviteit, maar dit is niet obligaat. Daarom dient door middel van epicutaan allergologisch onderzoek met een panel van verschillende corticosteroiden (corticosteroidenreeks) onderzocht te worden voor welk corticosteroid een patiënt al dan niet allergisch is. Bij het ontbreken van epicutaan allergologisch onderzoek naar een specifiek corticosteroid kan men op basis van de indeling van deze drie groepen een inschatting

maken van het risico op optreden van een allergische reactie bij gebruik van het desbetreffende corticosteroïd. Men zou in zo'n geval het corticosteroïdbevattende dermaticum in eerste instantie met een 'repeated open application test (ROAT) kunnen uitproberen, waarbij ook hier rekening gehouden moet worden met een later optredende reactie.

Tabel 6. Indeling dermatocorticosteroiden met merknaam, klasse en kruisreagerende groepen (aangepast met toestemming uit Knegt et al, 2014)

Groep	Stofnaam	Merknaam
1	Klasse I	
	Hydrocortisonacetaat	Hydrocortisonacetaat
	Klasse II	
	Hydrocortisonbutyraat	Locoid
2	Triamcinolonacetonide	Triamcinolonacetonide
3	Clobetasonbutyraat	Emovate
	Flumethasonpivalaat	Locacorten
	Klasse III	
	Betamethasondipropionaat	Diprosone
		Dovobet
		Enstilar
	Betamethasonvaleraat	Betnelan
	Desoximetason	Ibaril
		Topicorte
	Fluticasonpropionaat	Cutivate
	Mometasonfuroaat	Elocon
	Klasse IV	
	Betamethasondipropionaat	Diprolene
	Clobetasolpropionaat	Dermovate
Clarelux		
Clobex		

Indien het medicament tot dezelfde groep behoort, is er een risico op kruisreactie. Kleinste kans op allergische reacties voor betamethason, desoximethason, fluticason en mometason. [Knegt 2014]

Contactallergie voor hulpstoffen

Contactallergische reacties op hulpstoffen in het vehikel van het dermatocorticosteroïd zijn mogelijk, bijvoorbeeld op wolvet en wolalcoholen, zo blijkt ook uit onderzoek. [Lubbes 2017] In dit onderzoek uit Nederland zijn 526 kinderen met en 395 kinderen zonder constitutioneel eczeem onderzocht. 13 procent van de kinderen met constitutioneel eczeem reageerde in deze studie op wolalcoholen.

Veel dermatocorticosteroiden bevatten wolalcoholen (cetylalcohol, stearylalcohol, cetostearylalcohol en oleyl alcohol) en/of wolvet (lanoline, adeps lanae, amerchol of aquaphor) en niet altijd is op basis van de bijsluiting herleidbaar of dat wel of niet het geval is, aangezien de 'International Nomenclature Cosmetic Ingredient' naamgeving (INCI) niet verplicht is voor geneesmiddelen, alleen voor cosmetica. Zo bevatten alle preparaten op basis van lanette en cetomacrogol deze wolalcoholen en bevat de zalfbasis Oculentum simplex wolvet. Zoals geldt voor alle (contact)allergieën, dienen deze doorgegeven te worden aan de apotheek. In het geval van een allergie voor wolvet of wolalcoholen kan de apotheek deze op groepsniveau selecteren, te weten: de zogenoemde ongewenste groepen 'Wolvet (alcoholen)' én 'Cetostearylalcoholbevattende emulgatoren'. Bij zowel preparaten met een Register Verpakte Geneesmiddelen-nummer (RVG-nummer) als voor doorgeleverde bereidingen (hydrocortisonacetaat en triamcinolonacetonide) worden dan gecontra-indiceerde middelen gesignaleerd.

Zwangerschap en borstvoeding

De tekst in dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk *Veiligheid van dermatocorticosteroïden in de zwangerschap en tijdens borstvoeding* van de NVDV richtlijn *Constitutioneel Eczeem*. [Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2014] Een aanvullende search van 2015-2017 leverde een aantal nieuwe studies op, waaronder een update van de cochrane review *Safety of topical corticosteroids in pregnancy* en de nieuwe Europese richtlijn *Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy*. [Chi 2015, Chi 2017] In het najaar 2018 wordt er naar verwachting een expert opinion uitgebracht vanuit de 'European Task Force on Atopic Dermatitis' (ETFAD) met onder andere uitspraken over de behandeling van eczeem tijdens de zwangerschap.

Uit de literatuur is gebleken dat er geen causale associaties zijn tussen maternale exposure aan dermatocorticosteroïden (van alle sterkten) en zwangerschapsgeschiedenis inclusief manier van bevallen, congenitale afwijkingen, vroeggeboorte, foetale dood en lage apgarscore. [Chi 2015, Chi 2016, Chi 2017] Er wordt een mogelijke associatie gezien tussen laag geboortegewicht en matернаal gebruik van dermatocorticosteroïden van klasse 3 en 4 van > 300 gram per zwangerschap. [Chi 2015, Chi 2016, Chi 2017, Tyler 2015]

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er mogelijk percutane absorptie plaatsvindt bij gebruik van dermatocorticosteroïden door de moeder en dat dit met name op kan treden bij gebruik van klasse 3- en 4-dermatocorticosteroïden. Aan vrouwen kan worden verteld dat er geen significant verhoogd risico is op congenitale afwijkingen, vroeggeboorte en foetale dood wanneer dermatocorticosteroïden worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Er is tevens geen verhoogd risico op een laag geboortegewicht bij het gebruik van dermatocorticosteroïden klasse 1 en 2. Er is een klein risico op een laag geboortegewicht bij het gebruik van dermatocorticosteroïden van klasse 3 en 4 tijdens de zwangerschap, maar dit risico is kleiner dan dat bij het gebruik van systemische corticosteroïden. Bij chronisch gebruik en hoge dosering van systemische corticosteroïden zijn wel gevallen beschreven van miskraam en vroeggeboorte.

In de dagelijkse praktijk is het belangrijk het voordeel van adequaat behandelen van het eczeem af te wegen tegen mogelijke risico's. Onderbehandeld eczeem tijdens de zwangerschap kan leiden tot slechte nachtrust en uitputting, een slechte kwaliteit van leven en angst/depressiegevoelens, wat mogelijk een veel nadeliger effect heeft op de zwangerschap dan het gebruik van dermatocorticosteroïden. Onderbehandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem komt veel voor tijdens de zwangerschap (expert opinion). Indien de ernst van het eczeem noodzaakt tot intensieve lokale behandeling met potente dermatocorticosteroïd klasse 3 of 4, wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar een expertisecentrum of een centrum met een topreferente functie. Fluticason kan niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, omdat dit middel mogelijk niet gemetaboliseerd wordt bij de overgang met de placenta. [Chi 2011] Met uitzondering van fluticason zijn er geen studies bekend over welk middel de voorkeur heeft tijdens de zwangerschap en borstvoeding. Er wordt gestreefd naar een zo min mogelijk systemisch effect, waarbij dezelfde dosering kan worden aangehouden als bij niet-zwangeren (zie daarvoor tabel 7 op blz. 21). Voor een bespreking van het systemische effect van dermatocorticosteroïden wordt verwezen naar het hoofdstuk Werking op blz. 10.

Zwangere vrouwen moeten voorzichtig zijn met het gebruik op huidgebieden met een hogere percutane resorptie, zoals plooien, oksels en vulva. Bij gebruik van dermatocorticosteroïden op de tepel dient de tepel eerst schoongemaakt te worden alvorens borstvoeding te geven. Behandeling met orale corticosteroïden tijdens de zwangerschap kan in overleg met de gynaecoloog overwogen worden.

Behandeling met dermatocorticosteroiden

Applicatiefrequentie

Over de frequentie van applicatie van dermatocorticosteroiden is veel onduidelijkheid. In de literatuur zijn geen aanwijzingen dat tweemaal daags smeren effectiever is dan eenmaal daags. [Green 2005, Hoare 2000, Lagos 1998, Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2014, Richtlijn Psoriasis 2017] Het advies is daarom om dermatocorticosteroiden eenmaal daags te gebruiken, om het risico op bijwerkingen te minimaliseren.

Bij gebruik van een dermatocorticosteroid dient men onderscheid te maken tussen de beginfase van de behandeling en de onderhoudsfase. In de beginfase wordt vaak gekozen om de behandeling dagelijks (zonder stopdagen) toe te passen om snel een therapeutisch effect te bewerkstelligen. Ook kan de arts beslissen om bij aanvang van behandeling of bij behandeling van een exacerbatie toch tijdelijk tweemaal daagse applicatie te adviseren, waarbij rekening gehouden moet worden met systemische opname en systemische effecten. Bij jonge kinderen is de systemische opname van dermatocorticosteroiden groter doordat de verhouding lichaamsoppervlak/gewicht groter is dan bij volwassenen; de volwassen verhouding wordt tijdens de puberteit pas bereikt. Bij kinderen tot de puberteit is daarom het advies om niet tweemaal daags te behandelen.

In de onderhoudsfase, die lang kan duren en dus gepaard gaat met risico op bijwerkingen, adviseert men de behandeling intermitterend voort te zetten. [Berth-Jones 2003, Hanifin 2002, Schmitt 2011] Om suppressie van de bijnierschorsfunctie, lokale bijwerkingen en tachyfylixie te voorkomen heeft een behandelingschema waarbij enkele aaneengesloten dagen behandeling wordt afgewisseld met enkele stopdagen, de voorkeur. [Constitutioneel eczeem bij volwassenen: Allenby 1975, Hehir 1983, James 1967, Munro 1976, Tschen 1998, Van Velsen 2010, Van Velsen 2012; Constitutioneel eczeem bij kinderen: Abramovits 2010, Ellison 2000, Friedlander 2002, Glazenburg 2009, Hanifin 2002, Hebert 2006, Nutan 2011, Patel 1995] Dit geldt met name bij langwerkende preparaten (zoals betamethason en triamcinolon). Voor fluticason en mometason is een schema waarbij om de dag wordt gepauzeerd ook een optie.

Toe te passen hoeveelheid per klasse en leeftijd

De keuze voor een bepaalde klasse dermatocorticosteroid wordt bepaald door de huidaandoening, de locatie van de huidaandoening, de oppervlakte van het te behandelen gebied en de leeftijd van de patiënt. Het advies is om bij aanvang van de behandeling stevig in te zetten en een ruim toereikende klasse dermatocorticosteroid te gebruiken. Indien een goed therapeutisch resultaat is bereikt, is het aan te bevelen het sterk werkend middel minder frequent te appliceren of een minder sterk werkend dermatocorticosteroid te adviseren. Hierbij dient men de maxima voor de hoeveelheden toe te passen corticosteroiden per week te handhaven.

Onderstaande tabellen geven een overzicht van de (globale) adviezen omtrent de maximaal te gebruiken hoeveelheden van dermatocorticosteroiden bij volwassenen (tabel 7) en bij kinderen (tabel 8) in de onderhoudsfase. De werkgroep meent dat er over maximale hoeveelheden slechts een globaal advies te geven is, omdat de benodigde hoeveelheid afhangt van de ernst van de huidziekte en omdat het ontstaan van bijwerkingen van meerdere factoren afhangt. De gehanteerde maximale hoeveelheden komen echter wel overeen met de praktijkervaring van de werkgroep en worden ondersteund door bronnen zoals het *Kinderformularium* en het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Naar de mening van de werkgroep geven de maximaal te gebruiken hoeveelheden dermatocorticosteroiden per week in de onderhoudsfase ook een grens aan voor het overwegen van andere therapeutische opties of voor het doorsturen naar de tweede of derde lijn. Indien het – na een interventie – niet lukt om een aanhoudend adequaat therapeutisch effect te bereiken met de aangegeven maximale hoeveelheden, dan kan dat een indicatie

zijn voor bijvoorbeeld het overwegen van systemische therapie in de tweede of derde lijn (indien van toepassing).

Volwassenen

De werkgroep meent dat bij volwassenen het gebruik van een klasse 1-preparaat doorgaans niet aan een maximum hoeft te worden gebonden. Van klasse 2- en klasse 3-preparaten dient niet meer dan 100 gram per week te worden gebruikt, terwijl van klasse 4-preparaten 50 gram per week als maximum moet worden aangehouden. Voor adviezen over maximale hoeveelheden zie tabel 7.

Tabel 7. Maximaal gebruik van dermatocorticosteroïden bij volwassenen in de onderhoudsfase

Hoeveelheid in grammen per week (inclusief vehiculum) naar sterkteklasse			
1	2	3	4
Geen beperking	100	100	50

[Farmacotherapeutisch Kompas]

Kinderen

Bij kinderen dient het gebruik van dermatocorticosteroïden met voorzichtigheid te geschieden, maar deze voorzichtigheid mag niet leiden tot onderbehandeling van kinderen met huidafwijkingen.

In het algemeen worden bij kinderen tot 2 jaar dermatocorticosteroïden uit klasse 1 en 2 gebruikt. De werkgroep is van mening dat in deze leeftijdscategorie bij ernstige huidafwijkingen kortdurend (enkele dagen per week voor maximaal twee weken) een klasse 3-preparaat kan worden ingezet.

Bij kinderen van 2 jaar en ouder kan men doorgaans beginnen met een klasse 2-preparaat. Voor ernstige aandoeningen kunnen klasse 3- en bij uitzondering klasse 4-preparaat kortdurend worden voorgeschreven onder strikte monitoring. Bij het aanbrengen van dermatocorticosteroïden door ouders wordt aangeraden dat zij ook hun eigen handen wassen na toediening.

Tabel 8. Maximaal gebruik van dermatocorticosteroïden bij kinderen in de onderhoudsfase

Leeftijd	Hoeveelheid in grammen per week (inclusief vehiculum) naar sterkteklasse			
	1	2	3	4
< 2 jaar	30	30	Kortdurend	*
≥ 2 jaar	60	60	50	*

Er zijn geen data over maximale hoeveelheden die gerelateerd zijn aan de verhouding lichaamsoppervlak/gewicht bij kinderen, in het bijzonder bij zuigelingen.

*Geen gegevens beschikbaar.

Vingertopeenheden

Voor het doseren van dermatocorticosteroïden kan de vingertopmethodiek worden gehanteerd. [Finlay 1989] Uitgangspunt van deze methodiek is dat met een tube met een opening van 5 mm een streepje zalf/crème wordt gelegd op het bovenste kootje van de wijsvinger van een volwassene, een vingertopeenheid (VTE). Hoewel de grootte van handen kan verschillen, blijkt dat deze hoeveelheid overeenkomt met 0,4 gram (vrouwen) tot 0,5 gram (mannen). [Finlay 1989] Deze hoeveelheid is voldoende voor het insmeren van beide zijden van een volwassen hand, ongeveer 300 cm². [Long 1992] Op basis van het

huidoppervlak zijn het aantal vingertopeenheden per leeftijd per lichaamsdeel bepaald. Voor individuele laesies kan ervan uitgegaan worden dat een oppervlakte van ongeveer een zijde van een hand ingesmeerd kan worden met 0,5 VTE. Let er wel op, dat indien grote delen van het lichaamsoppervlak dagelijks volgens de vingertopmethodiek met dermatocorticosteroiden worden ingesmeerd, de grens van toegestane maximale hoeveelheid grammen per week kan worden overschreden.



Figuur 1. Vingertopeenheid.

Tabel 9. Aantal vingertopeenheden per leeftijd per lichaamsdeel

Leeftijd	3-12 mnd.	1-2 jaar	3-5 jaar	6-10 jaar	11-16 jaar	Volwassen
Gezicht/nek	1	1,5	1,5	2	2,5	2,5
Arm + hand	1	1,5	2	2,5	3	4
Been + voet	1,5	2	3	4,5	6	8
Romp voorkant	1	2	3	3,5	5	7
Romp achterkant	1,5	3	3,5	5	6	7
Hele lichaam	8,5	13,5	18	24,5	31,5	40,5

Contra-indicaties

Bij een aantal huidziekten is het gebruik van dermatocorticosteroiden gecontra-indiceerd, zoals rosacea, dermatitis peri-oralis/periorificalis en acne vulgaris. Tevens zijn er aanwijzingen dat het gebruik van dermatocorticosteroiden tijdens fotherapie voor psoriasis op zijn minst geen toegevoegde waarde heeft, en mogelijk zelfs resulteert in een korte remissieduur na staken van de fotherapie. [Arnold 2010] Dit geldt overigens niet voor het gebruik van dermatocorticosteroiden tijdens fotherapie voor constitutioneel eczeem. Voor algemene contra-indicaties bij het gebruik van specifieke dermatocorticosteroiden wordt verwezen naar het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Verslaving aan dermatocorticosteroiden

De afgelopen jaren komt er steeds meer aandacht voor het zogenoemde 'Steroid Addiction Syndrome', oftewel een verslaving aan dermatocorticosteroiden, en ook wel 'Red Skin Syndrome' genoemd. Met name via websites, weblogs en sociale media wordt dit syndroom beschreven en wordt er gewaarschuwd voor gebruik van dermatocorticosteroiden. Patiënten die denken verslaafd te zijn geraakt aan dermatocorticosteroiden stoppen hier abrupt mee, wat een enorme ziektelast met zich meebrengt en soms zelfs schade aanricht. De patiënten zijn dusdanig activistisch, ook in Nederland, dat de werkgroep het daarom opportuun acht hier aandacht aan te besteden.

Onder verslaving aan dermatocorticosteroiden wordt verstaan dat bij het staken van het gebruik ervan ernstige cutane reboundsymptomen optreden, die alleen kunnen worden behandeld door het weer toepassen van dermatocorticosteroiden, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat. In de jaren zestig is dit fenomeen opgemerkt, onder andere door Ian Sneddon. [Sneddon 1969] In 1979 publiceerden Kligman en Frosch een review over het fenomeen dat inmiddels 'steroid addiction' was gaan heten. [Burry 1973, Kligman 1979] Zij beschrijven hier een aantal fenomenen dat kan optreden na staking van dermatocorticosteroiden, en dan met name in het gezicht, de genitaliën en intertrigineuze zones, zoals papulopustulaire uitslag en scherp begrensd erytheem. In een publicatie uit 1999 beschrijft de dermatoloog Rapaport de progressie van eczeem op de oogleden en in het gezicht, behandeld met steeds meer en sterkere dermatocorticosteroiden, naar een 'red face syndrome' bij het staken van de lokale behandeling en hij start het 'International Topical Steroid Addiction Network' (ITSAN) en introduceert het begrip 'Topical Steroid Withdrawal' (TSW). [Rapaport 1999] In een publicatie in 2003 breidt hij zijn bevindingen uit naar andere delen van het lichaam. [Rapaport 2003]

In 2015 publiceerden Hajar et al. op verzoek van de Amerikaanse eczeempatiëntenvereniging een systematische review naar dermatocorticosteroidverslaving en -ontwenning mede vanwege de toenemende aandacht hiervoor in de sociale media. [Hajar 2015] De review includeerde 34 studies (1206 deelnemers, 81% vrouw, 93% volwassenen), allemaal gebaseerd op casuïstiek en observationeel onderzoek (cross-sectioneel) en met een zeer lage kwaliteit van bewijs (conform GRADE). De klachten betroffen met name het gezicht (97%) en de genitaliën (3%). De reden waarom men was gestart met dermatocorticosteroiden liep enorm uiteen, van atopisch eczeem (33%), cosmetische reden (16%) tot rosacea (5,8%). Na analyse onderscheidde zij twee subgroepen met elk een ander klinisch beeld, al kon er overlap zijn. Eén groep kenmerkte zich door een erythematosquameuze oedemateuze huiduitslag met als meest voorkomende symptomen branden en jeuk. Deze klachten ontstonden 48 uur tot 14 dagen na het staken van het dermatocorticosteroid en met name bij diegenen waar een eczemateuze aandoening de reden was om te starten. De tweede groep was papulopustuleus van aard, waarbij oedeem, jeuk en branden veel minder op de voorgrond stonden. De klachten ontstonden 48 uur tot 21 dagen na het staken van het dermatocorticosteroid, en met name bij diegenen die de middelen gebruikten voor acneïforme dermatosen en rosacea. Volgens de auteurs was de reden van de ontwenningssymptomen langdurig, onjuist (te veel, te vaak) gebruik van matig sterk tot sterk werkzame dermatocorticosteroiden in het gezicht en de genitaliën. Volgens de auteurs kan men denken aan dermatocorticosteroidverslaving na langdurig gebruik indien 1) het brandende gevoel op de voorgrond staat, 2) er sprake is van samenvloeiend (confluent) erytheem dat 3) binnen dagen tot weken optreedt na het staken van het dermatocorticosteroid. Omdat de klinische presentatie ook overlap heeft met bijvoorbeeld allergisch contacteczeem, moet dit worden uitgesloten. Er werd geen eenduidige strategie gevonden voor de behandeling van de ontwenningssymptomen, behalve verkoeling (koude kompressen) en psychologische ondersteuning. In de praktijk werden voor de papulopustulaire vorm soms orale tetracyclines (zoals doxycycline) voorgeschreven.

Vrouwen lopen mogelijk meer kans op dermatocorticosteroïdverslaving vanuit cosmetische overwegingen. Dat blijkt niet alleen uit de systematische review van Hajar et al., maar ook uit een review en een klinische studie uit India. [Lahiri 2016, Manchanda 2017] De achterliggende reden is hier dat corticosteroïden verwerkt worden in gezichtscrèmes en in crèmes om de huid lichter te maken. Ongesuperviseerd en incorrect gebruik van deze middelen leiden bij het staken ervan tot ernstige reboundsymptomen (naast mogelijk reeds opgetreden bijwerkingen zoals atrofie, teleangiëctasieën en corticosteroïdgeïnduceerde rosacea).

De werkgroep is van mening dat verslaving aan dermatocorticosteroïden in Nederland maar zelden voorkomt, al is niet bekend hoe vaak. De reden is dat, in tegenstelling tot sommige andere landen, er in Nederland geen vrij verkrijgbare dermatocorticosteroïdpreparaten zijn die ongesuperviseerd gebruikt kunnen worden. Om dermatocorticosteroïdverslaving evenwel te voorkomen is het van belang dat patiënten op de hoogte zijn van correct gebruik van dermatocorticosteroïden, met name in het gezicht, genitaliën en intertrigineuze zones, door de juiste sterkte te gebruiken met een duidelijk applicatieschema (start, afbouw en onderhoud). Tevens is het van belang voorschriften voor dermatocorticosteroïden niet langdurig zonder controle te herhalen, ook om lokale bijwerkingen te voorkomen.

Controle

Indien men dermatocorticosteroïden voorschrijft voor langdurig, intensief gebruik, verdient het aanbeveling regelmatig de te behandelen huidafwijkingen te beoordelen op effectiviteit en bijwerkingen. Eventueel optredende bijwerkingen dienen te worden geregistreerd; de therapie moet worden aangepast. Bij kinderen die op een onderhoudsbehandeling met klasse 3- en 4-dermatocorticosteroïden staan, is het aan te raden de groei bij te houden en kan overwogen worden om voor het bewaken van de groei dit tezamen met een kinderarts te doen.

Patiëntenvoorlichting

De voorschrijvend arts en apotheker dienen, ook volgens de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO), de patiënt over het gebruik van dermatocorticosteroïden goed te informeren.

Het minimum aan informatie die mondeling en schriftelijk aan de patiënt (of ouders/verzorgers) gegeven moet worden is:

1. Uitleg over de werking van dermatocorticosteroïden en wegnemen van mogelijk bestaande corticofobie;
2. De indeling in klassen 1 tot en met 4, die aangeeft hoe sterk het voorgeschreven middel is;
3. Welke klasse voor welk lichaamsdeel bedoeld is;
4. Hoe vaak en hoe lang de middelen mogen worden toegepast en hoe de applicatiefrequentie op geleide van de klachten kan worden afgebouwd (eventueel naar een onderhoudsschema);
5. Hoeveel er per keer moet worden gesmeerd per lichaamsdeel aan de hand van de vingertopmethodiek;
6. Wat de patiënt moet doen als het applicatieschema niet werkt.

Voor punt 1, 2 en 5 kan gebruikgemaakt worden van de patiëntenfolder *Corticosteroïden voor de huid - hormoonzalven*, beschikbaar op de website van de NVDV. Punt 3, 4, 5 en 6 worden verwerkt in een individueel applicatieschema, dat ook schriftelijk mee wordt gegeven aan de patiënt.

Op het recept dient de voorschrijvend arts duidelijk aan te geven waar en hoe vaak de patiënt het dermatocorticosteroïd dient te gebruiken. Geef een kopie van het smeerschema bij het recept mee, zodat de de apotheker op de hoogte is van het gebruik. Geef in dit schema ook het gebruik van de indifferente middelen aan. Dit kan voorkomen dat apothekers te kleine hoeveelheden medicatie meegeven aan de patiënt.

Naast het geven van voorlichting kan het ook nodig zijn om een smeerinstructie te geven, bijvoorbeeld over de vingertopmethodiek en welke preparaten op welk lichaamsdeel moeten worden toegepast. Bij ernstiger vormen van bijvoorbeeld constitutioneel eczeem die behandeld worden in tweede of derde lijn, kan het van toegevoegde waarde zijn om een (gespecialiseerde) verpleegkundige of verpleegkundig specialist in te zetten voor het geven van informatie, instructie en begeleiding.

Literatuur

Hoofdstuk Inleiding

- Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). Drieënhalf miljoen mensen per jaar een zalf of crème. Pharm Weekbl 2017;152(46).

Hoofdstuk Werking

- Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Glucocorticosteroids. *Dermatology* 3rd ed. 2012. Ch 125:2075-88.
- Barker N, Hadgraft J, Rutter N. Skin permeability in the newborn. *J Invest Dermatol* 1987;88:409-11.
- Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (Eds.). *Braun-Falco's Dermatology*, 3rd ed. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2009.
- Du Vivier A, Stoughton RB. Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch Dermatol* 1975;111:581.
- Farmacotherapeutisch Kompas (a) - Corticosteroiden, cutaan. Online beschikbaar op www.farmacotherapeutischkompas.nl. Laatst geraadpleegd op 05-07-2018.
- Farmacotherapeutisch Kompas (b), FDA, Drugbank Canada. Online beschikbaar op www.drugbank.ca. Laatst geraadpleegd op 05-07-2018.
- Gao HY, Li Wan Po A. Topical formulations of fluocinolonone acetonide. Are creams, gels and ointments bioequivalent and does dilution affect activity? *Eur J Clin Pharmacol* 1994;1:71-5.
- Gibson JR, Kirsch J, Darley CR, Burke CA. An attempt to evaluate the relative clinical potencies of various diluted and undiluted proprietary corticosteroid preparations. *Br J Dermatol* 1983;109 Suppl 25:114-6.
- Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller A, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 2 Volume set. 8th ed. The McGraw-Hill Companies Inc, 2012.
- Goodman and Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 9e ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
- Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D (Eds.). *Rook's Textbook of Dermatology* 4 Volume Set. 9th ed. John Wiley & Sons Inc, 2016.
- Kirkland R, Pearce DJ, Balkrishnan R, Feldman SR. Critical factors determining the potency of topical corticosteroids. *J Dermatolog Treat* 2006;17(3):133-5.
- Lütgemeier MD, Lubach D. Untersuchungen über Entstehung und Rückbildung der dermalen Kortikosteroid-Atrophie. 4. Mitt.: Konzentrationsabhängigkeit des hautverdünnenden Effekts von Triamcinolonacetonid. *Dermatosen* 1987;35(2):55-7.
- Niedner R. *Kortikoide in der Dermatologie*. Bremen: UNI-MED; 1998.
- Polano MK, Ponc M. Dependence of corticosteroid penetration on the vehicle. *Arch Dermatol* 1976;112:675-80.
- Polano MK. Corticosteroiden in de dermatologie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1977;121:2083-8.
- Polano (a) MK. De dosering van uitwendig toegepaste corticosteroiden in de dermatologie. *Tijdschr Geneesk* 1984;128:821-2.
- Polano (b) MK. *Topical skin therapeutics*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
- Polano MK. De toepasbaarheid van corticosteroidzalven en crèmes. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:624-7.
- Singh S, Gupta A, Pandey SS, Singh G. Tachyphylaxis to histamine-induced wheal suppression by topical 0.05% clobetasol propionate in normal versus croton oil-induced dermatitis skin. *Dermatology* 1996;193:121-3.
- Singh SK, Nasir F. The reservoir effect of topical steroids in vitiliginous skin: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:370-5.
- Smith EW, Meyer E, Haigh JM. Blanching activities of betamethasone formulations. The effect of dosage form on topical drug availability. *Drug Res* 1990;40:618-21.
- Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: physiology, development, and care. *Clin Dermatol* 2015;3:271-80.
- Wiechers JW. The barrier function of the skin in relation to percutaneous absorption of drugs. *Pharm Weekbl Sci Ed* 1989;11:85-98.

- Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;68(3):453-66.

Hoofdstuk Bijwerkingen

- Arnold WP, Boelen RE, Kerkhof PCM van de. De lokale behandeling van dermatosen bij zwangere vrouwen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1170-3.
- Baeck M, Chemelle JA, Terreux R, Drieghe J, Goossens A. Delayed hypersensitivity to corticosteroids in a series of 315 patients: clinical data and patch test results. *Contact Dermatitis* 2009;61(3):163-75.
- Baeck M, Chemelle JA, Goossens A, Nicolas JF, Terreux R. Corticosteroid cross-reactivity: clinical and molecular modelling tools. *Allergy* 2011;66(10):1367-74.
- Barker N, Hadgraft J, Rutter N. Skin permeability in the newborn. *J Invest Dermatol* 1987;88:409-11.
- Baum WF, Schneyer U, Lantzsch AM, Klöditz E. Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110(2):53-9.
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 1996;35:615-9.
- Feldmann RJ, Maibach HI. Percutaneous penetration of steroids in man. *J Invest Dermatol* 1967;48:181.
- Groot AC de, Ginkel CJW van, Bruynzeel DP. Contactallergie voor corticosteroïden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1559-62.
- Haeck IM, Timmer-de Mik L, Lentjes EG. Low basal serum cortisol in patients with severe atopic dermatitis: potent topical corticosteroids wrongfully accused. *Br J Dermatol* 2007;156(5):979-85.
- Haeck IM et al. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):275-81.
- Halling-Overgaard AS, Kezic S, Jakasa I, Engebretsen KA, Maibach H, Thyssen JP. Skin absorption through atopic dermatitis skin: a systematic review. *Br J Dermatol* 2017;177(1):84-106.
- Hermus AR, Zelissen PM. Diagnostiek en therapie bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142(17):944-9.
- Knecht CJ, Wintzen M, Rustemeyer T. Contactallergie voor corticosteroïden: een overzicht als hulpmiddel voor de praktijk. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;24(7):449-52.
- Kristmundsdottir F, David TJ. Growth impairment in children with atopic eczema. *J R Soc Med* 1987;80:9-12.
- Lubbes S, Rustemeyer T, Sillevs Smit JH, Schuttelaar ML, Middelkamp-Hup MA. Contact sensitization in Dutch children and adolescents with and without atopic dermatitis - a retrospective analysis. *Contact Dermatitis* 2017;76(3):151-9.
- Mack MC, Chu MR, Tierney NK, et al. Water-holding and transport properties of skin stratum corneum of infants and toddlers are different from those of adults: Studies in three geographical regions and four ethnic groups. *Pediatr Dermatol* 2016;33(3):275-82.
- McDonough AK et al. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:131-7.
- Miller JA, Munro DD. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980;19:119-34.
- Mochizuki H, Tadaki H, Takami S, et al. Evaluation of out-in skin transparency using a colorimeter and food dye in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009;160:972-9.
- Otani IM, Banerji A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids: evaluation and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(3):18.
- Patel L, Clayton PE, Jenney ME, Ferguson JE, David TJ. Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1997;76(6):505-8.
- Poetker DM et al. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:753-68.
- Sillevs Smitt JH, Winterberg DH. Het lokale gebruik van corticosteroïden bij huidandoeningen op kinderleeftijd. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:2156-9.
- Tempark T, Phatarakijrund V, Chatproedprai S, Watcharasindhu S, Supornsilchai V, Wananukul S. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine* 2010;38:328-34.

- Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease. *Br J Dermatol* 1986;115(4):475-84.
- Turpeinen (a) M. Influence of age and severity of dermatitis on the percutaneous absorption of hydrocortisone in children. *Br J Dermatol* 1988;118(4):517-22.
- Turpeinen (b) M, Lehtokoski-Lehtiniemi E, Leisti S, Salo OP. Percutaneous absorption of hydrocortisone during and after the acute phase of dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1988;5(4):276-9.
- Turpeinen M. Adrenocortical response to adrenocorticotrophic hormone in relation to duration of topical therapy and percutaneous absorption of hydrocortisone in children with dermatitis. *Eur J Pediatr* 1989;148:729-31.
- Velsen van SGA, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen AFM. Percutaneous absorption of potent topical corticosteroids in patients with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(5):911-3.
- Walters RM, Khanna P, Chu M, Mack MC. Developmental changes in skin barrier and structure during the first 5 years of life. *Skin Pharmacol Physiol* 2016;29(3):111-8.

Hoofdstuk Zwangerschap en borstvoeding

- Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol* 2011;165: 943-52
- Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD007346.
- Chi CC, Wang SH, Kirtschig G. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *JAMA Dermatol* 2016;152(8):934-5.
- Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(5):761-73.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Constitutioneel Eczeem. Utrecht: NVDV, 2014. Online beschikbaar op www.nvdv.nl. Laatste geraadpleegd op 05-07-2018.
- Tyler KH. Dermatologic therapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2015;58(1):112-8.

Hoofdstuk Behandeling met dermatocorticosteroiden

- Abramovits W, Oquendo M. Hydrocortisone butyrate 0.1% cream (proprietary lipid rich cream vehicle) does not significantly suppress hypothalamic-pituitary-adrenal axis and is effective in pediatric patients 3 months and older with extensive atopic dermatitis. *Skinmed* 2010;8(3):150-4.
- Allenby CF, Main RA, Marsden RA, Sparkes CG. Effect on adrenal function of topically applied clobetasol propionate (Dermovate). *Br Med J* 1975;4(5997):619-21.
- Arnold WP. Zijn lokale corticosteroiden zinvol als aanvullende therapie bij de behandeling van psoriasis met ultraviolette belichtingen? *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2010;20(6):363-65.
- Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *Br Med J* 2003;326:1367.
- Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics* 2000;105(4 Pt 1):794-9.
- Farmacotherapeutisch Kompas - Corticosteroiden, cutaan. Online beschikbaar op www.farmacotherapeutischkompas.nl. Laatste geraadpleegd op 05-07-2018.
- Finlay AY, Edwards PH, Harding KG. "Fingertip unit" in dermatology. *Lancet* 1989;2(8655):155.
- Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(3):387-93.
- Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(1):59-66.
- Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol* 2005;152:130-41.

- Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002;147:528-37.
- Hebert AA, Friedlander SF, Allen DB. Topical fluticasone propionate lotion does not cause HPA axis suppression. *J Pediatr* 2006;149(3):378-82.
- Hehir M, Du VA, Eilon L, Danie MJ, Shenoy EV. Investigation of the pharmacokinetics of clobetasol propionate and clobetasone butyrate after a single application of ointment. *Clin Exp Dermatol* 1983;8(2):143-51.
- Hoare C, Li Wan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
- James VH, Munro DD, Feiwel M. Pituitary-adrenal function after occlusive topical therapy with betamethasone-17-valerate. *Lancet* 1967;2(7525):1059-61.
- Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol* 1998;139:763-6.
- Long CC, Finlay AY. The rule of hand:4 hand areas=2 FTU=1g. *Arch Dermatol* 1992;128:1129-30.
- Munro DD. The effect of percutaneously absorbed steroids on hypothalamic--pituitary--adrenal function after intensive use in in-patients. *Br J Dermatol* 1976;94 suppl 12:67-76.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Constitutioneel Eczeem. Utrecht: NVDV, 2014. Online beschikbaar op www.nvdv.nl. Laatst geraadpleegd op 05-07-2018.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Psoriasis. Utrecht: NVDV, 2017. Online beschikbaar op www.nvdv.nl. Laatst geraadpleegd op 05-07-2018.
- Nutan, Kanwar AJ, Bhansali A, Parsad D. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77(3):288-93.
- Patel L, Clayton PE, Addison GM, Price DA, David TJ. Adrenal function following topical steroid treatment in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995;132(6):950-5.
- Schmitt J, Kobyletzki von L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brits J Dermatol* 2011;164:415-28.
- Tschen EH, Bucko AD. Assessment of HPA-Axis suppression with fluticasone cream 0.05% in patients with extensive psoriasis or eczema. *Clin Drug Investig* 1998;16(2):111-6.
- Velsen van SGA et al. Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(5):824-31.
- Velsen van SGA et al. Two-year assessment of effect of topical corticosteroids on bone mineral density in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):691-3.

Hoofdstuk Verslaving aan dermatocorticosteroiden

- Burry JN. Topical drug addiction: adverse effects of fluorinated corticosteroid creams and ointments. *Med J Aust* 1973;1(8):393-6.
- Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, et al. (the National Eczema Association Task Force). A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(3):541-9.e2.
- Kligman AM, Frosch PJ. Steroid addiction. *Int J Dermatol* 1979;18(1):23-31.
- Lahiri K, Coondoo A. Topical Steroid Damaged/Dependent Face (TSDf): An entity of cutaneous pharmacodependence. *Indian J Dermatol* 2016;61(3):265-72.
- Manchanda K, Mohanty S, Rohatgi PC. Misuse of topical corticosteroids over face: A clinical study. *Indian Dermatol Online J* 2017;8(3):186-191.
- Rapaport MJ, Rapaport V. Eyelid dermatitis to red face syndrome to cure: clinical experience in 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 1):435-42.
- Rapaport MJ, Lebwohl M. Corticosteroid addiction and withdrawal in the atopic: the red burning skin syndrome. *Clin Dermatol* 2003;21:201-14.
- Sneddon I. Adverse effect of topical fluorinated corticosteroids in rosacea. *Br Med J* 1969;1(5645):671-3.

Belangenverklaringen werkgroep

Werkgroepleden	Gemelde belangen
Mw. dr. M.A. Middelkamp Hup, dermatoloog	Geen
Dhr. B.W.M. Arents	Geen
Mw. dr. M.S. de Bruin-Weller, dermatoloog	Geen
Dr. J.J.E. van Everdingen, directeur NVDV	Geen
Mw. dr. A.F.S. Galimont, dermatoloog	Geen
Mw. M.M.M. Geleedst-de Vooght, apotheker/klinisch farmacoloog	Geen
Mw. dr. P.P.M. van Lümig, dermatoloog	Geen
Prof. dr. T. Rustemeyer, dermatoloog	Geen
Mw. drs. A.A.J. van der Sande, arts-onderzoeker	Geen
Mw. L. Teligui, MSc, arts-onderzoeker	Geen
Mw. L.S. van der Schoot, MSc, arts-onderzoeker	Geen