



PRAKTIJKVOERING

Een leidraad voor het gebruik van systemische glucocorticoïden binnen de dermatologie

S.F.K. Lubeek¹, M.M.L. Stikkelbroeck², E.M.G.J. de Jong³, M.M.B. Seyger³

- ¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
- ² Internist-endocrinoloog, afdeling Endocriene Ziekten, Radboudumc, Nijmegen
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen,

Correspondentieadres:
S.F.K. Lubeek
E-mail: satish.lubeek@radboudumc.nl

Binnen de dermatologie wordt veelvuldig gebruikgemaakt van systemische glucocorticoïden, voornamelijk prednison. Zowel bij het opstarten, onderhouden als afbouwen van systemische glucocorticoïden dient er rekening te worden gehouden met de potentiële bijwerkingen, zowel op de kortere termijn (onder andere maag-darmklachten, slechte wondgenezing, infecties, ontregelde bloedsuikerwaarden en hypertensie) als op de langere termijn (onder andere gewichtstoename, bijnierschorssuppressie, oogproblemen en osteoporose). Tevens zal kort ingegaan worden op topicale corticoiden en hun potentiële systemische effect. Het doel dat nagestreefd wordt in dit artikel is het verantwoord gebruik en de vermindering van vermijdbare bijwerkingen van systemische glucocorticoïden bij volwassen patiënten die hiermee behandeld worden in verband met een huidaandoening. De leidraad werd oorspronkelijk ontwikkeld samen met de afdeling Endocriene Ziekten voor intern gebruik binnen de afdeling Dermatologie van het Radboudumc in Nijmegen.

ACHTERGROND

Steroïdhormonen zijn een groep lichaamseigen hormonen, afgeleid van cholesterol, die voornamelijk geproduceerd worden in de bijnieren, testes en ovaria. De steroïdhormonen die in de bijnierschors geproduceerd worden (corticoiden) zijn onder te verdelen in: glucocorticoïden en mineralocorticoïden. Glucocorticoïden (onder andere cortisol ofwel hydro-

cortison) hebben diverse effecten in het lichaam, waaronder het stimuleren van de gluconeogenese, waaraan ze hun naam hebben ontleend. Een ander belangrijk effect van glucocorticoïden is het remmen van ontstekingsreacties, wat de belangrijkste reden is voor het gebruik binnen de geneeskunde. Mineralocorticoïden (bijvoorbeeld aldosteron) zijn voornamelijk van belang voor de water- en zouthuishouding in het lichaam.¹

Glucocorticoïden kunnen sinds de jaren vijftig ook als synthetische variant geproduceerd worden. Verschillende synthetisch geproduceerde steroïden, waaronder prednison (of diens actieve metabooliet prednisolon), hebben naast een glucocorticoïd effect tevens een mineralocorticoïd effect. Bewustzijn met betrekking tot deze tweeledige werking is van belang, met name omdat het een deel van de potentiële bijwerkingen kan verklaren.^{1,2} Een aantal belangrijke definities in relatie tot glucocorticoïden worden weergegeven in tabel 1.

POTENTIËLE BIJWERKINGEN VAN SYSTEMISCHE GLUCOCORTICOÏDEN

Een overzicht van alle aanbevelingen wordt weergegeven in tabel 2. Belangrijk is om per bijwerking na te gaan of men hier reeds bij kortdurend gebruik (stootkuur; dat wil zeggen behandelduur ≤ 14 dagen, zie ook tabel 1) dan wel alleen bij chronisch gebruik alert op dient te zijn. Indien niet specifiek genoemd binnen dit artikel zijn de aanbevelingen geldig voor beide situaties. Het valt aan te bevelen om binnen uw eigen ziekenhuis na te gaan of er lokale/regionale protocollen bestaan met betrekking tot systemische glucocorticoïden. De meest voorkomende en belangrijkste bijwerkingen van systemische glucocorticoïden worden hierna besproken. Per bijwerking staan tevens onze aanbevelingen weergegeven en worden deze toegelicht.

Maag-darmklachten

Er bestaan geen duidelijke richtlijnen met aanbevelingen over maagprotectie bij systemisch gebruik

van glucocorticoiden. Een recent review in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* van Dorlo et al.³ stelt dat er een gering risico bestaat (0,4-1,8%) op een peptisch ulcus bij het gebruik van systemische glucocorticoiden, waarbij er een duidelijke verhoging van het risico is bij het gelijktijdig gebruik van NSAIDs. De auteurs concluderen dat routine profylaxe middels een protonpompremmer bij kortdurend gebruik van systemische glucocorticoiden niet geïndiceerd is, met uitzondering van de patiënten die tevens een NSAID gebruiken. Daarnaast noemt de CBO-richtlijn *NSAID-gebruik en preventie van maagschade*⁴ een aantal andere risicofactoren voor de kans op maagschade, weliswaar alle uit studies in relatie met NSAID-gebruik, namelijk: leeftijd (4% risicostijging per jaar leeftijdstoename op maagbloedingen en perforaties), ulcus of maagbloeding/perforatie in VG, H. Pylori-infectie, hartfalen, diabetes mellitus, het gebruik van coumarinederivaten of acetylsalicylzuur, en het gebruik van een SSRI.^{4,5} Een recent overzichtsartikel van Liu et al.⁶ stelt dat ondanks het vaak veronderstelde verhoogde risico op peptische ulcera door gebruik van systemische glucocorticoiden, er in een aantal grote meta-analyses geen significante associatie voor gevonden kon worden (met uitzondering van de bovengenoemde relatie met NSAIDs).

Aanbevelingen:

1. Adviseer de per os inname van het systemische corticosteroid vóór of tijdens de maaltijd met melk of water.
2. Het valt aan te bevelen om bij aanvang van de behandeling altijd een protonpompremmer (bijv. omeprazol 1dd 20 mg) te starten indien tevens een NSAID wordt gebruikt en het starten van een protonpompremmer te overwegen rekening houdende met: leeftijd, ulcus of maagbloeding/perforatie in VG, H. Pylori-infectie, hartfalen, diabetes mellitus, het gebruik van coumarinederivaten of acetylsalicylzuur en/of het gebruik van een SSRI.

Hyperglycemie/diabetes mellitus

Het gebruik van systemische glucocorticoiden is geassocieerd met hyperglycemie en in sommige gevallen met toegenomen insulineresistentie. De effecten van systemische glucocorticoiden op de bloedglucosespiegel treden op binnen uren na de eerste toediening en lijken dosisafhankelijk te zijn.⁷ Liu et al. stellen dat de therapie bij corticoïdgeïnduceerde hyperglycemie in principe gelijk is aan die van niet-corticoïdgeïnduceerde hyperglycemie. Daarnaast verbetert corticoïdgeïnduceerde hyperglycemie meestal bij dosisreductie en is de hyperglycemie reversibel na het staken van de therapie.⁶

Aanbevelingen:

1. Het valt aan te bevelen om voorafgaand aan de behandeling te inventariseren of er sprake is van diabetes mellitus.
2. Overweeg voorafgaand aan de behandeling zo nodig een nuchter serumglucose te bepalen/laten bepalen (via de huisarts).

Tabel 1. Definities

Glucocorticoiden	Cortisol (natuurlijk bijnierschors-hormoon) en de daarvan afgeleide steroïden (bijv. hydrocortison, cortisonacetaat, predniso(lo)n, dexamethason).
Bijnierschorsinsufficiëntie	Onvoldoende productie van cortisol (en aldosteron) door stoornis van de bijnier (primaire bijnierschorsinsufficiëntie) of door stoornis van de hypothalamus/hypofyse (secundaire bijnierschorsinsufficiëntie).
Addisonscrisis	Levensbedreigende situatie door acuut hypocortisolisme, gekenmerkt door hypotensie, shock, bewustzijnsdaling, hoofdpijn, braken, misselijkheid, diarree, koorts.
Stresssituatie	Fysieke (of psychische) omstandigheid waaronder een gezonde bijnier normaliter extra cortisol produceert. Voorbeelden: operatie, griep of andere intercurrente ziekte met koorts, diarree, braken, shock, (dreigende) sepsis, acute cardiopulmonale of acute neurologische problematiek, ongewoon grote fysieke inspanning. In analogie lijkt het aannemelijk dat dit ook geldt voor: ongeval met lichamelijk letsel, partus, medische ingrepen (endoscopie), complicaties na medische ingreep, ernstige psychische belasting (bijv. overlijden naaste, ongeval zonder lichamelijk letsel).
Stootkuur	Voor de definitie van een stootkuur is het belangrijk te realiseren op basis waarvan de termijn bepaald is. Enerzijds speelt hierbij de kans op het ontwikkelen van een bijnierschorsinsufficiëntie mee en anderzijds de kans op een reboundeffect van de dermatose waarvoor de systemische glucocorticoiden worden gegeven. Het bovengenoemde combinerende zouden wij willen voorstellen om van een stootkuur te spreken bij een behandelduur van <u>maximaal veertien dagen</u> en bij een langere behandelduur te spreken van chronisch gebruik.

3. Instrueer patiënten met een pre-existente diabetes mellitus om hun glucose via de huisarts/internist (extra) te laten monitoren bij het gebruik van systemische glucocorticoiden (het valt aan te bevelen dit binnen 48 uur na start van het systemisch glucocorticoïd te laten plaatsvinden, dus ook bij een stootkuur).
4. Het valt aan te bevelen om het nuchtere serumglucose bij chronisch gebruik van systemische glucocorticoiden standaard eenmaal per drie maanden te bepalen of via de huisarts te laten controleren en daarnaast extra op indicatie indien er sprake is van symptomen die kunnen passen bij hyperglycemie (dorst, polyurie, polydipsie).

Cardiovasculaire aandoeningen

Het gebruik van systemische glucocorticoiden is geassocieerd met verschillende cardiovasculaire aandoeningen/risicofactoren (onder ander hypertensie, hartfalen, ischemische hartziekte, atriumfibrilleren en -flutter).⁶ In een grote cohortstudie toonden Wei et al.⁸ aan dat dit risico verhoogd is vanaf een dagelijkse dosis prednison van $\geq 7,5$ mg/dag (met name bij chronisch gebruik).

Aanbevelingen:

1. Het valt aan te bevelen om voorafgaand aan de behandeling bij verwacht chronisch gebruik de

Tabel 2. Overzicht aanbevelingen.

VOOR START SYSTEMISCH GLUCOCORTICOÏD:

1. Geef mondelinge en bij voorkeur ook schriftelijke **informatie**.
2. Adviseer de per os **inname** van het systemische corticosteroid **vóór of tijdens de maaltijd met melk of water**.
3. Start een protonpompremmer wanneer hier een indicatie voor bestaat.
4. Interventariseer of sprake is van **diabetes mellitus**, overweeg zo nodig een nuchtere serumglucose te bepalen (via de huisarts) en instrueer de patiënt bij een pre-existente diabetes mellitus het serumglucose **binnen 48 uur** na start te laten **controleren** via de huisarts.

Alleen bij (verwacht) chronisch gebruik:

1. Overweeg **glucocorticoïdsparend regime** en evalueer indicatie **bisfosfonaten, calcium en vitamine D-preparaat**.
2. Meet voorafgaand aan de behandeling de **bloeddruk**.
3. Het valt aan te bevelen om voorafgaand aan de behandeling de **cardiovasculaire voorgeschiedenis en het risicoprofiel** te inventariseren.
4. Het valt aan te bevelen om bij (verwacht) chronisch gebruik **oogheelkundige problemen** in de voorgeschiedenis dan wel op dit moment te inventariseren, alsmede de **risicofactoren voor het ontwikkelen van glaucoom** in kaart te brengen.
5. Inventariseer/bepaal de **lengte en het gewicht** van de patiënt en waarschuw de patiënt voor toename van eetlust en gewicht.

TIJDENS BEHANDELING SYSTEMISCH GLUCOCORTICOÏD:

1. Overweeg of er een indicatie bestaat voor het starten/continueren van een **protonpompremmer**.

Alleen bij (verwacht) chronisch gebruik:

1. Overweeg **glucocorticoïdsparend regime** en evalueer indicatie **bisfosfonaten, calcium en vitamine D-preparaat**.
2. Het valt aan te bevelen om het nuchtere serumglucose bij chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden standaard eenmaal per drie maanden te bepalen of via de huisarts te laten controleren en daarnaast extra op indicatie indien er sprake is van symptomen die kunnen passen bij hyperglycemie (dorst, polyurie, polydipsie).
3. Controleer eenmaal per drie maanden de **bloeddruk** en overweeg bij een (herhaaldelijk) verhoogde bloeddruk te overleggen met de huisarts over het te volgen beleid.
4. Wees **waakzaam** bij patiënten met bekend hartfalen op het **ontwikkelen** van manifest **hartfalen**.
5. Overweeg bij **oogheelkundige problemen** tijdens het chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden een relatie tussen beide en overleg zo nodig met een oogarts.
6. Evalueer het gewicht elke drie tot zes maanden (ofwel poliklinisch bepalen ofwel anamnestic). Bij aanwijzingen voor **gewichtstoename** tijdens gebruik valt het aan te bevelen om adviezen te geven aan de patiënt ten aanzien van voldoende beweging, een gezond eetpatroon en zo nodig (eventueel via de huisarts) een diëtiste te betrekken. Gewichtstoename is een extra argument om glucocorticoïdsparende therapieopties te heroverwegen.
7. Inventariseer of er een indicatie bestaat voor een **stressschema** en zo ja, instrueer patiënt hier dan zowel mondeling als schriftelijk over.
8. Het valt aan te bevelen om bij klachten van **spierzwakte** tijdens het chronische gebruik van systemische glucocorticoïden te overwegen om de dosering op proef te verlagen dan wel te staken.
9. Het valt aan te bevelen om bij **psychische klachten** tijdens het gebruik van systemische glucocorticoïden te overwegen om de dosering op proef te verlagen, dan wel te staken.
10. Overweeg bij **slaapproblemen** tijdens het gebruik van systemische glucocorticoïden het tijdstip van inname te wijzigen naar de ochtend indien dit nog niet het geval was.

BEHANDELING AFBOUWEN/STAKEN SYSTEMISCH GLUCOCORTICOÏD:

1. Overweeg een **protonpompremmer** te **staken**.

Alleen bij (verwacht) chronisch gebruik:

1. Streef een **dosisreductie** bij prednison na van 2,5-5,0 daling elke 3-7 dagen tot een fysiologische suppletiedosering wordt bereikt (+7,5 mg/dag), daarna valt het aan te bevelen de dosisreductie op geleide van de kliniek trager te laten verlopen (bijvoorbeeld 2,5 mg reductie elke 2-3 weken).⁶ Bij hoge doseringen prednison kan ervoor gekozen worden aanvankelijk grotere stappen te nemen in het afbouwschema.
2. **Vertraag** de dosisreductie **bij tekenen** die kunnen wijzen op (dreigende) **bijnierschorsinsufficiëntie** (zie ook elders in dit document) en overleg bij twijfel met een endocrinoloog.
3. Overweeg **bisfosfonaten, calcium en vitamine D** te staken.
4. Inventariseer of er een indicatie bestaat voor een **stressschema**.

TOPICALE CORTICOÏDEN:

1. Het valt aan te bevelen om bij **kenmerken van een exogeen syndroom van Cushing** (onder andere *moonface, buffalo hump*, gewichtstoename, spierkrachtsverlies, polyurie, polydipsie, libidoverlies, overbeharing en acne) **nadere objectivering/beleidsbepaling** in overleg met een endocrinoloog te laten plaatsvinden.
2. Indien er sprake is van het bovengenoemde dient in deze gevallen **ook aandacht** te bestaan voor de **eerder genoemde potentiële bijwerkingen** bij systemische glucocorticoïden.

cardiovasculaire voorgeschiedenis en het risico-profiel te inventariseren.

2. Meet bij (verwacht) chronisch gebruik voorafgaand aan de behandeling en tijdens het chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden eenmaal per drie maanden de bloeddruk en overweeg bij een (herhaaldelijk) verhoogde bloeddruk te overleggen met de huisarts over het te volgen beleid.
3. Wees bij chronisch gebruik waakzaam bij patiënten met bekend hartfalen op het ontwikkelen van manifest hartfalen.

Glaucoom/cataract

Zowel het risico op cataract als glaucoom is verhoogd bij het gebruik van systemische glucocorticoïden en dit risico lijkt dosisafhankelijk. Met name het posterieure subcapsulair cataract zou een complicatie zijn van het gebruik van systemische glucocorticoïden (met name bij gebruik > 1 jaar in een dosis prednison van > 10 mg/dag). Dit risico zou overigens kleiner zijn dan bij het gebruik van topicale corticosteroiden (peri)oculair.^{9,10} Het risico op het ontwikkelen van glaucoom lijkt met name verhoogd bij patiënten met een positieve familieanamnese of voorgeschiedenis voor openkamerhoekglaucoom, diabetes, hoge myopie of bindweefselziekten (met name reumatoïde artritis), en hypertensie.^{6,11,12}

Aanbevelingen:

1. Het valt aan te bevelen om bij (verwacht) chronisch gebruik oogheelkundige problemen in de voorgeschiedenis dan wel op dit moment te inventariseren.
2. Het valt aan te bevelen om bij (verwacht) chronisch gebruik de risicofactoren voor het ontwikkelen van glaucoom in kaart te brengen c.q. te monitoren: een positieve familieanamnese of voorgeschiedenis voor openkamerhoekglaucoom, diabetes, hoge myopie of bindweefselziekten (met name reumatoïde artritis), en hypertensie. Overweeg bij aanwezigheid overleg en/of een verwijzing naar een oogarts.
3. Overweeg bij oogheelkundige problemen tijdens het chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden een relatie tussen beide en overleg zo nodig met een oogarts.

Gewichtstoename/redistributie van vetweefsel

Chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden geeft veelal gewichtstoename en redistributie van vetweefsel als bijwerking met als gevolg het ontwikkelen van een cushingoïditerlijk (met name obesitasromp, *moonface* en *buffalo hump* ofwel dorsocervicale vetstapeling). Volgens Liu et al. kan deze bijwerking zich reeds in de eerste twee maanden na start van de behandeling openbaren en zou deze zowel afhankelijk zijn van de dosis als de behandelduur.⁶ Een grote crosssectionele studie van Curtis et al.¹³ vermeldde dit als meest genoemde bijwerking bij chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden (70%).

Aanbevelingen:

1. Inventariseer/bepaal bij (verwacht) chronisch gebruik de lengte en het gewicht als uitgangsmeting en waarschuw de patiënt voor toename van eetlust en gewicht.
2. Evalueer het gewicht elke drie tot zes maanden (ofwel poliklinisch bepalen ofwel anamnestic). Het valt aan te bevelen om adviezen te geven aan de patiënt ten aanzien van voldoende beweging, een gezond eetpatroon en zo nodig (via de huisarts) een diëtiste te betrekken.
3. Gewichtstoename tijdens het gebruik van systemische glucocorticoïden is een extra argument om glucocorticoidsparende therapieopties te heroverwegen.

Bijnierschorssuppressie

Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie is een potentiële bijwerking bij het gebruik van systemische glucocorticoïden. Uit het review van Liu et al. blijkt dat verschillende studies aantoonde dat de duur en dosis van de behandeling een slechte voorspellende waarde blijken te hebben op de kans van het wel of niet ontstaan van bijnierschorssuppressie. Mogelijk dat om de dag doseren en/of het innemen van prednison in de ochtend het risico op bijnierschorssuppressie zou verminderen, echter solide bewijs hiervoor ontbreekt in de literatuur. Symptomen die kunnen duiden op bijnierschorssuppressie zijn uiteenlopend, de belangrijkste zijn: malaise, koorts, zwakte, vermoeidheid, braken, misselijkheid, diarree, hoofdpijn (meestal in ochtend) en gewichtsverlies/anorexie. Hoewel er weinig goede studies zijn over het nut van een afbouwschema om bijnierschorsinsufficiëntie te voorkomen wordt dit door veel artsen aangehouden, mede om een reboundeffect van ziekte te voorkomen.⁶

Een acuut hypocortisolisme in stresssituaties kan leiden tot een addisonscrisis. Dit is een potentieel levensbedreigende situatie die gekenmerkt wordt door: koorts, buikpijn, braken, misselijkheid, duizeligheid, verminderd bewustzijn, hoofdpijn, lage bloeddruk en snelle pols. Het valt aan te bevelen om na te gaan of er binnen uw ziekenhuis afspraken bestaan over hoe te handelen in dergelijke situaties.

Aanbevelingen:

Wij houden hierbij ons eigen ziekenhuisbrede protocol *Glucocorticoïd stressschema tijdens ziekenhuisopname of poliklinische ingreep voor volwassen patiënten met chronisch glucocorticoïdgebruik* aan.

1. Een stressschema is van toepassing bij: > 1 maand aaneengesloten gemiddeld gebruik van prednison $\geq 7,5$ mg/dag, hydrocortison ≥ 30 mg/dag, cortisonacetaat $\geq 37,5$ mg/dag of dexamethason $\geq 0,75$ mg/dag bestaat er een indicatie voor een stressschema. Dit is zowel geldig voor patiënten die op dit moment een systemisch glucocorticoïd gebruiken als gebruikt hebben in de afgelopen twaalf maanden.
2. Van de patiënten waarbij een stressschema van toepassing is conform de hierboven genoemde

criteria mag aangenomen worden dat er een aanzienlijke kans bestaat op een iatrogene bijnierschorsinsufficiëntie. In principe hoeft dit niet standaard geobjectiveerd te worden door middel van aanvullend onderzoek.

Samengevat houdt een stressschema in dat:

1. In de eerder genoemde stresssituaties (tabel 1) de dosering van het systemische glucocorticoïd wordt verhoogd om tegemoet te komen aan de toegenomen lichamelijke vraag naar glucocorticoïden.
2. In het geval van koorts (> 38,0 graden Celsius) komt dit in het geval van prednison neer op een totale dosis van 25 mg prednison(ol)n oraal om 07.00 uur. Als de onderhoudsdosis hoger is dan 25 mg, dan hoeft geen extra dosis gegeven te worden. Als de koortperiode over is dan afbouwen in enkele dagen tot normale onderhoudsdosering. Adviseer de patiënt hierbij contact op te nemen met de huisarts indien geen herstel optreedt na drie dagen. Bij braken/diarree dient de patiënt contact op te nemen met de huisarts(enpost) en te vermelden dat hij/zij prednison gebruikt. Soms is een injectie met prednisolon dan geïndiceerd.
3. In het geval van een *poliklinische excisie* onder lokale anesthesie geldt in principe het advies om eenmalig 5 mg prednison in te nemen, 1 uur voor de ingreep.
4. NB: bij het nemen van een huidbiopt, een shave/curettage of het prikken van bloed hoeven in principe geen aanvullende maatregelen genomen te worden tenzij hiervoor bij een individuele patiënt op basis van eerdere ervaring een indicatie bestaat.
5. Uiteraard dient er een mondelinge en schriftelijke instructie van de patiënt plaats te vinden als er een indicatie bestaat voor een stressschema.
6. Tevens dient er een vermelding gemaakt te worden in de brief naar de huisarts.

Osteoporose

Systemische glucocorticoïden vormen een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van osteoporose doordat ze de osteoblastactiviteit en -functie in het beenmerg onderdrukken waardoor botformatie geremd wordt.⁶

Aanbevelingen

Wij houden hierbij de CBO-richtlijn *Osteoporose en fractuurpreventie* (2011)¹⁴, gedeeltelijk gebaseerd op de richtlijn *Glucocorticoïd geïnduceerde osteoporose* (2002) van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie¹⁵, aan.

Spierzwakte

Systemische glucocorticoïden hebben een direct katabool effect op skeletspieren en kunnen zo uiteindelijk tot spierzwakte leiden. Meestal ontwikkelen spierklachten zich binnen enkele weken tot

Voorbeeldtekst brief huisarts:

In verband met het chronisch gebruik van systemische glucocorticoïden (ten minste een maand aaneengesloten gemiddeld gebruik van prednison \geq 7,5 mg/dag of equivalent gedurende het afgelopen jaar) bestaat er bij deze patiënt een indicatie voor een glucocorticoïd stressschema tot twaalf maanden na het staken van deze medicatie.

Dit betekent dat (extra) prednison nodig is in stressvolle situaties, zoals: operatie, griep of andere intercurrente ziekte met koorts, diarree, braken, shock, (dreigende)sepsis, acute cardiopulmonale of acute neurologische problematiek en ongewoon grote fysieke inspanning.

In het geval van koorts (\geq 38,0 graden Celsius) dient dagelijks minstens 25 mg prednison te worden gebruikt (als de onderhoudsdosering hoger is, dan hoeft geen extra prednison te worden gegeven). Na de koortsepisode kan afgebouwd worden binnen enkele dagen tot stop of tot de onderhoudsdosering. Bij braken/diarree/bewustzijnsverlies dient 25 mg prednisolon intramusculair (of 100 mg hydrocortison i.m.) te worden toegediend en zo nodig te worden overlegd met internist-(endocrinoloog).

Alertheid op een acuut hypocortisolisme (addisonscrisis) is noodzakelijk. Dit is een spoedeisende situatie. Symptomen die hierop kunnen wijzen zijn: hypotensie, shock, bewustzijnsdaling, hoofdpijn, braken, misselijkheid, diarree en koorts. Bij een verdenking op een acuut hypocortisolisme dient direct 25 mg prednisolon intramusculair (of 100 mg hydrocortison i.m.) toegediend te worden.

Samengevat houdt dit in:

1. Een indicatie voor aanvullende medicamenteuze therapie bestaat in de volgende gevallen, mits de te verwachte behandelduur ten minste drie maanden bedraagt:
 - alle patiënten die een hoge dosis glucocorticoïden (15 mg prednisonequivalent per dag of meer) gebruiken;
 - alle patiënten die glucocorticoïden gebruiken en een fractuur (na het 50e levensjaar) hebben doorgemaakt;
 - alle postmenopauzale vrouwen en alle oudere mannen (ouder dan 70 jaar) die behandeld worden met een intermediaire dosis glucocorticoïden (tussen 7,5 en 15 mg prednisonequivalent per dag);
 - alle overige patiënten die glucocorticoïden gebruiken indien zij een wervelfractuur hebben op een röntgenopname van de wervelkolom of een hoog fractuurrisico op basis van een botdichtheids(DXA)-meting (die eventueel via huisarts verricht kan worden);
 - patiënten die snel bot verliezen tijdens gebruik van glucocorticoïden
2. Aanvullende medicamenteuze therapie bestaat uit een bisfosfonaat (bijv. alendronaat (Fosamax) 70 mg/week of risedronaat (Actonel) 35 mg/week), gecombineerd met adequate suppletie van vitamine D (400-800 IE) en calcium indien hiervoor een indicatie bestaat (zie toelichting hieronder).
3. Wat betreft calciumsuppletie: als vuistregel geldt dat 4-5 zuivelproducten per dag voldoende zijn, dat wil zeggen 1000-1200 mg calcium bevatten, anders is calciumsuppletie nodig.

maanden na het starten van de therapie en bestaan ze voornamelijk proximaal. In het geval van spierzwakte als bijwerking betreft het meestal een dosering van 10 mg/dag of meer aan prednison (dan wel een equivalent) en de ernst van de klachten is voornamelijk dosisafhankelijk. Er bestaan geen goede diagnostische testen om corticoïdegeïnduceerde myopathie te objectiveren. Symptomen verbeteren veelal binnen 3-4 weken na dosisreductie of het staken van de therapie.⁶

Er is enig bewijs dat spierkrachtoefeningen voor verbetering kunnen zorgen tijdens behandeling.¹⁶

Pijn in de spieren is niet geassocieerd met een direct effect van systemische glucocorticoïden op de spieren, maar kan echter wel een teken zijn van bijnierschorsuppressie.

Aanbeveling

Het valt aan te bevelen om bij klachten van spierzwakte tijdens het chronische gebruik van systemische glucocorticoïden te overwegen om de dosering op proef te verlagen dan wel te staken (zie ook *Het afbouwen en staken van systemische glucocorticoïden*).

Psychische klachten

Het *Farmacotherapeutisch kompas* omschrijft bij prednison als mogelijke psychische bijwerkingen euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen en ernstige depressies tot duidelijke verschijsenselen en psychose. Daarnaast zouden bestaande onevenwichtigheid en neiging tot psychose verergeren.¹⁷

In het review van Liu et al. wordt besproken dat deze uiteenlopende psychische bijwerkingen al een week na start van de therapie kunnen optreden. Op de korte termijn betreft het voornamelijk euforie als bijwerking, terwijl bij chronische therapie juist vaker depressieve symptomen ontstaan. Het risico op slapeloosheid kan mogelijk verminderd worden door inname 's ochtends te laten plaatsvinden.⁶

Aanbevelingen

1. Het valt aan te bevelen om bij psychische klachten tijdens het gebruik van systemische glucocorticoïden te overwegen om de dosering op proef te verlagen, dan wel te staken (zie ook *Het afbouwen en staken van systemische glucocorticoïden*).
2. Overweeg bij slaapproblemen tijdens het gebruik van systemische glucocorticoïden het tijdstip van inname te wijzigen naar de ochtend indien dit nog niet het geval was.

HET AFBOWEN EN STAKEN VAN SYSTEMISCHE GLUCOCORTICOÏDEN

Bij gebruik van systemische corticosteroiden langer dan veertien dagen is geleidelijke afbouw noodzakelijk omdat er intussen een iatrogene bijnierschorsinsufficiëntie kan zijn ontstaan en/of reboundverschijsenselen kunnen optreden.

Door het gebruik van glucocorticoïden kan suppressie van de hypofysebijnieras zijn ontstaan. Dit

is deels dosisafhankelijk, deels afhankelijk van de individuele gevoeligheid voor het suppressieve effect. Het is op voorhand niet te voorspellen welke patiënt in welke mate deze bijwerking krijgt: globaal kan men er wel van uitgaan dat als een patiënt cushingoidkenmerken vertoont, de kans op iatrogene bijnierschorsuppressie het grootst is.

Klachten die kunnen wijzen op bijnierschorsinsufficiëntie zijn: vermoeidheid, duizeligheid/orthostase, slap gevoel, nausea, braken, buikpijn, dunne feces. Deze klachten kunnen sluimerend zijn. Bij een intercurrente ziekte (bijvoorbeeld influenza of gastro-enteritis) kan hierop een levensbedreigende addisonscrisis ontstaan.

Als een patiënt een symptomatische iatrogene bijnierschorsinsufficiëntie heeft gekregen, dan kan het herstel van de hypofysebijnieras wel 1-2 jaar duren.¹⁸ Consultatie van een endocrinoloog is dan aangewezen.

Hoewel over afbouw van systemische glucocorticoïden geen duidelijke richtlijnen bestaan, kan over het algemeen het volgende aangehouden worden:

Aanbevelingen

1. Streef een dosisreductie bij prednison na van 2,5-5,0 daling elke 3-7 dagen tot een fysiologische suppletiedosering wordt bereikt (+/-7,5 mg/dag), daarna valt het aan te bevelen de dosisreductie op geleide van de kliniek trager te laten verlopen (bijvoorbeeld 2,5 mg reductie elke 2-3 weken).⁶ Bij maanden- of jarenlang voorafgaand gebruik, kan het nodig zijn om het afbouwinterval te vergroten tot 2-3 maanden per dosisstap. Bij hoge doseringen prednison kan ervoor gekozen worden aanvankelijk grotere stappen te nemen in het afbouwschema.
2. Vertraag de dosisreductie bij tekenen die kunnen wijzen op (dreigende) addisonscrisis (zie eerder) en overleg bij twijfel met een endocrinoloog. Bepaling van het nuchter cortisol kan zinvol zijn, maar interpretatie wordt gecompliceerd door het prednisongebruik: overleg met een endocrinoloog.
3. Ga na aan de hand van de eerder genoemde criteria *of en hoe lang* er nog een stressschema dient worden aangehouden en informeer patiënt hierover.
4. Na het staken van systemische glucocorticoïden kunnen eventuele preventief gestarte medicamenten worden gestaakt (protonpompremmer, calcium, vitamine D, bisfosfonaat) indien hier geen andere indicatie meer voor bestaat.

SYSTEMISCHE EFFECTEN BIJ HET GEBRUIK VAN TOPICALE CORTICOÏDEN

Hoewel dit document zich toespitst op het gebruik van systemische glucocorticoïden binnen de dermatologie willen wij het gebruik van topicale glucocorticoïden kort toelichten. Binnen de literatuur is er slechts weinig bekend over de potentiële systemische bijwerkingen van lokaal aangebrachte glucocorticoïden.

Aanbevelingen

Wij houden hierbij de richtlijn *Dermatocorticosteroiden* van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (2000).¹⁹

Samengevat houdt dit ten aanzien van topicale corticoïden in:

1. Om suppressie van de bijnierschorsfunctie, lokale bijwerkingen en tachyfylixie te voorkomen heeft een behandelingschema waarbij enkele aaneengesloten dagen behandeling worden afgewisseld met enkele stopdagen de voorkeur.
2. De richtlijnwerkgroep meent dat bij volwassenen het gebruik van:
 - Een klasse 1-corticosteroid doorgaans niet aan een maximum hoeft te worden gebonden.
 - Van klasse 2- en klasse 3-corticosteroiden dient niet meer dan 100 gram per week te worden gebruikt.
 - Bij een klasse 4-corticosteroid dient niet meer dan 50 gram per week te worden gebruikt.

Als aanvulling hierop zijn wij van mening dat:

1. Het valt aan te bevelen om bij kenmerken van een exogeen syndroom van Cushing (onder andere *moonface*, *buffalo hump*, gewichtstoename, spierkrachtverlies, polyurie, polydipsie, libidoverlies, overbehandeling en acne) nadere objectivering/beleidsbepaling in overleg met een endocrinoloog te laten plaatsvinden.
2. Indien er sprake is van het bovengenoemde dient in deze gevallen ook aandacht te bestaan voor de eerder genoemde potentiële bijwerkingen bij systemische glucocorticoiden.

Wij willen dr. T.L.Th.A. Jansen (reumatoloog) bedanken voor advisering en het kritisch beoordelen van dit document.

LITERATUUR

1. Zorginstituut Nederland, Farmacotherapeutisch Kompas. *Glucocorticoiden*. Via: <https://www.farmacotherapeutisch-kompas.nl/inleidendeteksten/i/inl%20glucocorticoiden.asp>, geraadpleegd op 31-05-2014.

2. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3e ed. Elsevier Health Sciences UK: 125;2075-8.
3. Dorlo TP, Jager NG, Beijnen JH, Schellens JH. Concomitant use of proton pump inhibitors and systemic corticosteroids. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5540.
4. Kwaliteitsinstituut voor gezondheidszorg CBO. *Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade (2003)*. Via: [http://www.artsennet.nl/Richtlijnen, geraadpleegd op 31-05-2014](http://www.artsennet.nl/Richtlijnen,geraadpleegd).
5. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991;91:213-22.
6. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
7. Schneiter P, Tappy L. Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in healthy humans. *Am J Physiol* 1998;275:806-13.
8. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-70.
9. Black RL, Oglesby RB, Von Sallman L, Bunim JJ. Posterior subcapsular cataract induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1960;174:166-71.
10. Urban RC Jr, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31:102-10.
11. Arnaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics: the effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:482-91.
12. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2014;158:615-27.e9.
13. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006;55:420-6.
14. Kwaliteitsinstituut voor gezondheidszorg CBO. *Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie (2011)*. Via: [http://www.artsennet.nl/Richtlijnen, geraadpleegd op 31-05-2014](http://www.artsennet.nl/Richtlijnen,geraadpleegd).
15. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. *Richtlijn Glucocorticoid geïnduceerde osteoporose (2002)*. Via [http://www.nvr.nl, geraadpleegd op 31-05-2014](http://www.nvr.nl,geraadpleegd).

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Binnen de dermatologie wordt frequent gebruikgemaakt van systemische glucocorticoiden (voornamelijk prednison) bij de behandeling van diverse aandoeningen. In dit artikel staan we stil bij de werking en potentiële bijwerkingen van systemische glucocorticoiden en doen wij aanbevelingen met als doel het verantwoord gebruik te bevorderen, en vermijdbare bijwerkingen van systemische glucocorticoiden bij volwassen patiënten te verminderen.

TREFWOORDEN

systemische glucocorticoiden – prednison – corticosteroiden – dermatologie

SUMMARY

Systemic glucocorticoids (mainly prednisone) are frequently prescribed for various dermatologic conditions. In this article, we discuss the effects and potential side effects of systemic glucocorticoids and we present recommendations to stimulate the optimal usage and to reduce avoidable side effects of systemic glucocorticoids in adult patients.

KEYWORDS

systemic glucocorticoids – prednisone – corticosteroids – dermatology