

Evidens for bivirkninger ved langtidsbehandling med steroidcreme til børn



Af Peter Krogh Fjeldborg og Jonas Engkjær Christensen
Vejleder Jette Ahrensberg

Indholdsfortegnelse

Baggrund	side 3
Generelt om binyrebarkhormon	side 3
Formål	side 8
Metode	side 8
Oversigt over artikler	side 10
Resultater	
Glaucom udløst af steroidhormoner	side 14
Hudforandringer udløst af steroidhormoner	side 15
Binyrebarkinsufficiens	side 19
Vækstreduktion	side 19
Diabetes	side 21
Diskussion	side 21
Konklusion	side 23
Perspektivering – en minivejledning.	side 25
Litteraturliste	side 26

Baggrund:

Almen praksis er indgangsporten til sundhedsvæsenet i Danmark. For danske børn og forældre er deres praktiserende læge en vigtig rådgiver og en tryghed i hverdagen. I praksis møder vi ofte børn med hudsygdomme hvor der er behov for behandling udover fedtholdige cremer. Vi ser bl.a. bledermatit, tør hud, urticaria, men særligt atopisk dermatit er hyppigt hos børn i praksis. Prævalensen er 15-20% blandt børn og unge¹ og 80-90% af disse er hos børn under 5 år². Sygdommen er karakteriseret ved eksem, særligt på bøjefurer og i ansigtet. Der er forværring om vinteren pga. tør luft. Symptomerne består af kløe og svie fra hudlæsionerne. Behandlingen består af hyppig smøring af fedtholdige cremer og i perioder med forværring bruges der binyrebarkhormon cremer. Med børnene følger ofte bekymrede forældre. Særligt bekymrede bliver de, når vi informerer dem om, at vi vil behandle med en creme indeholdende binyrebarkhormon. Steroid er kendt i befolkningen som bivirkningsfyldt og vi bliver ofte spurgt om det er sikkert at behandle med. De alternativer der findes er forbundet med flere lokale bivirkninger end steroid³.

Generelt om Binyrebarkhormon.

Binyrebarken producerer og secernerer en række forskellige steroidhormoner med virkning på både fysiologiske og patofysiologiske mekanismer i kroppen. De naturligt producerede hormoner har først og fremmest glucocortikoid og mineralokortikoid virkning. Andre har også androgen virkning. Vi vil her fokusere på hormoner med glucocortikoid virkning – hvoraf kortisol er det vigtigste naturligt producerede hormon. Glucocorticoider produceres ud fra kolesterolmolekylet og har virkning på de fleste af kroppens celler – virkningen foregår på receptorer først i cellens cytoplasma dernæst i cellekernen. Kortisol har halveringstid på 1-2 timer, nogenlunde det samme gør sig gældende for de syntetiske steroider som fx prednisolon, betameton hvor halveringstiden er ca 2-4 timer. Men halveringstiden for den biologiske virkning er betydeligt længere, derfor er dosering 1-2 gange i døgnet tilstrækkeligt.

Virkninger af glucocorticoider:

Metaboliske

- | | |
|-----------------------------|---|
| - Proteinomsætning | Øget proteinnedbrydning
Hæmning af ekstrahepatisk proteinsyntese. |
| - Kulhydratomsætning | Øget gluconeogenese
Hæmning af cellulær glucoseoptagelse
Udvikling af insulin- og glucoseintolerans |
| - Fedtomsætning | Øget lipolyse
Trunkal redistribution af fedtvæv |

- Knogleomsætning	Hæmning af knogleformation
Mineralokortikoid-virkning	Natrium retension Udskillelse af kalium og hydrogen
Antiinflammatorisk og immunsupprimerende	Hæmning af: <ul style="list-style-type: none"> - Permeabilitetsforøgelse i kapillærer - Granulocytmigration og funktion - Makrofagfunktion. - Bindevævsdannelse - Lymfocyfunktion

Glucocorticosteroider til lokalt brug.

Hudcremer med steroidhormoner blev udviklet sidst i 1950'erne og virkelig markedsført i 1960'erne.

Begejstringen i de første årtier over de nye og effektive behandlingsmetoder medførte misbrug og overforbrug der fremkaldte lokale og systemiske bivirkninger hos nogle patienter. Det medførte en "manen til forsigtighed" i anvendelsen, således at mange blev overdrevet forsigtige med brugen af disse midler.

Virkningen i huden af lokalt appliceret steroidcreme:

- Antiinflammatorisk effekt
- Antiproliferativ effekt
- Immonusuppresion
- Vasokonstriktion
- Reducerer antallet af mastceller i huden.

Styrkeinddeling:

Inddeles efter deres vasokonstriktoriske evne efter en biologisk test udviklet af McKenzie og Stoughton for ca 40 år siden. I Danmark inddeles de i 4 grupper, hvor gruppe 1 er svagest og fås i håndkøb og gruppe 4 er højpotente.

Glucocortikoiders antiinflammatoriske virkning udspilles parallelt med de metaboliske virkninger, således kan en ønsket antiinflammatorisk virkning ikke opnås uden dosisafhængige metaboliske bivirkninger.

Bivirkninger

Glaucom

Orale corticosteroider, steroidøjendråber samt perioculær steroidinjektion kan give forhøjet intraoculær tryk med efterfølgende glaucom. Flere cases indikerer at topisk appliceret steroid omkring øjenlåg også kan give forhøjet intraoculær tryk.

Hvorfor perioculær topisk applikation af steroid særligt påvirker øjet er uklart, men flere teorier er fremstillet.

1) Direkte absorption gennem øjenlåg.

2) Enkelte dråber creme (evt faciliteret af sved) løber omkring øjenlåg og ind på indersiden, hvorefter det absorberes direkte i øjeæblet.

3) Systemisk absorption med hæmatogen distribution til øjnene.

Corticosteroid øger formentlig proteinsyntesen i trabeklerne i øjet, som fører til tilstopning af udførselsgange for øjenvæske.

Hudforandringer ved brug af steroidcreme.

Der er beskrevet flere typer af hudforandringer: ⁴

- Teleangiectasi
- Striae
- Perioral dermatitis
- Acne forandringer
- Rosacea-lignende udslæt
- Hypertrikose
- Pigmentforandringer
- Atrofi

Perioral dermatitis:

Består af et vedvarende erythem med helt små papler og pustler primært omkring munden, men kan også findes omkring øjnene. Perioral dermatitis kommer primært på grund af bakterier, hormonforstyrrelser, irriteranter men kan udløses af steroidbehandling. Ved seponering af steroid ses hyppigt rebound-effekt hvor langsom udtrækning er nødvendig. Behandling er udtrækning af steroid samtidig med antibiotika i form af tetracyclin, erytromycin eller metronidazol – systemisk eller som creme.

Teleangiectasier:

Corticosteroid stimulerer endothelceller som giver fortykkelse af kapillærer og arterioler.

Striae:

Skyldes ødelagt collagen i kombination med mekanisk stress. Histologisk er stria bestående af arvæv og derfor irreversible.

Pigmentforandringer:

Injektion af steroid kan give hyperpigmentation, mens lang tids topisk brug oftere giver hypopigmentation, formentlig pga hæmning af melanocytter. Er reversibel.

Atrofi:

Atrofi er den hyppigste bivirkning til lokal brug af steroider. Atrofi ses ved gennemsigtighed og skinnende hud, samt fremkomst af striae. Teleangiectasier fremtræder også tydeligere når der er hudatrofi.

Corticosteroider hæmmer celleproliferation og collagensyntese som fører til atrofi. Intertriginøs hud er særligt følsom.

Binyrebarkinsufficiens:

Behandling med potente topiske glucocorticoider kan i sjældne tilfælde give systemisk påvirkning i form af binyrebarkinsufficiens og suppression af hypothalamus-hypofyse-binyrebark aksens (HPA-akse). Disse patienter kan få iatrogen Cushings syndrom hvor de fænotypisk er som en patient med morbus Cushing, men har en binyrebarkinsufficiens.

Symptomer på Cushings Syndrom hos børn

- De hyppigste debutsymptomer er
 - vægtøgning
 - reduceret længdevækst

Kliniske fund

- Hyppige (> 2/3)
 - Central fedme
 - Rundt ansigt, måneansigt
 - Rødme af kinder
 - Diabetes mellitus, eller nedsat glukosetolerance
 - Gonadal dysfunktion
 - Hirsutisme, akne
 - Hypertension
- Mindre hyppige (ca. 1/3-2/3)
 - Proksimal muskelsvaghed og striae
 - Atrofisk hud med dårlig sårheling, nedsat modstandskraft og let ved at få blå mærker
 - Depression og følelsesmæssig labilitet
 - Osteoporose
- Sjældne (< 1/3)
 - Ødemer
 - Polydipsi, polyuri
 - Svampeinfektioner
 - Hyperpigmentering (pga. forhøjet ACTH-niveau)

Tabel 1

Der er hos børn beskrevet en øget risiko for medicinsk significant binyrebarksuppresion. Risikoen for systemiske effekter af lokal binyrebarkhormoncreme øges ved tynd hud, høj potent steroid, lav alder (børn har større absorption samt større overflade ift. vægt), brug i afdækkede områder (som under en ble), opløsningen (salve eller creme) og lang varighed.⁵

Vækstreduktion:

Det vides at systemisk behandling med glucocorticoider virker væksthæmmende, men mekanismen kendes ikke. Højdereduktion er en del af symptomkomplekset ved iatrogen Cushings syndrom

Diabetes:

Det er blevet postuleret at påvirkning af HPA-aksen kan påvirke endogen insulin sekretion samt insulinfølsomhed i vævet og endda muligvis give fulminant diabetes.

Der er således flere potentielle bivirkninger ved brug af binyrebarkhormoncreme. Alle af væsentlig karakter.

Formål:

Vi ønsker derfor for at foretage et systematisk litteraturstudie til belysning af langtidsbivirkninger ved brug af steroid creme. Vi ønsker desuden at udarbejde en vejledning i lokal steroidcreme behandling til børn.

Metode:

For hver af de beskrevne bivirkninger udarbejdede vi en systematisk litteratursøgning. Der blev søgt i pubmed. Vi fravalgte alle ikke engelsk eller nordisk sprogede artikler. Vi søgte primært efter artikler med børn, men inkluderede artikler omhandlende voksne da studier omhandlende børn var sparsomme.

For diabetes blev der søgt på: Glucocorticoid and diabetes med 5155 hits. Herefter på: Topical glucocorticoid and diabetes med 117 hits. Herefter på: Topical glucocorticoid and diabetes and children med 7 hits. Af disse syv blev en valgt fra da den var på tysk. To omhandler astma og dermed inhalationssteroid og en omhandlede cøliaki og dermed heller ikke steroid creme til hud. En anden omhandlede glaucom. Disse fire blev sorteret fra. Af de resterende to artikler var der ud fra abstracts kun en relevant artikel og den omhandlede voksne.

For væksthæmning blev der søgt på: Topical Glucocorticoid and growth med 431 hits. Herefter på: Topical Glucocorticoid and growth and children med 109 hits.

16 artikler var ikke engelsk sprogede og blev derfor fravalgt. Af de resterende 93 artikler blev der fravalgt artikler der omhandlede inhalationssteroid eller nasalsteroid. Der resterede herefter 12 artikler. Af disse blev seks fravalgt efter læsning af abstract, de fleste da de omhandlede nasal eller inhaleret steroid. Der resterede herefter seks relevante artikler

For binyrebarkinsufficiens blev der søgt på: Topical glucocorticosteroid and adrenal insufficiency med 67 hits. Herefter på: Topical glucocorticosteroid and adrenal insufficiency and children med 21 hits. Af disse var der fem ikke engelsk sprogede. Af de sidste 16 handlede 13 om inhalationssteroid. De resterende tre artikler blev nærlæst.

For glaucom blev søgt på "topical steroids, glaucoma, eyelids" dette gav 20 resultater, hvoraf flere ikke var relevante.

For hudatrofi blev søgt på "skin thinning og topical steroids", hvilket gav 48 resultater, disse blev gennemgået og relevante artikler udvalgt. Målet var at finde ud af hvor hyppigt atrofi forekommer, om det er dosisrelateret samt om det er reversibelt.

Oversigt over artikler og resultater

Forfatter	Studietype	N.	Outcome	Resultater	Svagthed/styrke
Haeck et al 2010	retrospektiv	88 (voksne)	Udvikling af cataract og glaucom ved brug af periorbitalt topisk steroidcreme.	Ingen sammenhæng. En fik kortvarig forhøjelse af trykket, som svandt trods vedvarende behandling.	Lille antal. Patienter har svært ved retrospektivt at huske doser flere år tilbage
Garrot et al 2004	Casereport	3 (voksne)	Udvikling af glaucom ved brug af lokal steroid omkring øjnene.	3 personer udvikler glaucom på baggrund af steroidbehandling	Lille antal. Usikker sammenhæng.
Sahni et al 2004	Casereport	1 (voksen)	Kasuistik	26 årig kvinde udvikler svær glaucom pga langvaring topisk steroidbehandling.	Lille antal
Kersey et al 2006	Review		Beskrivelse af risikofaktorer for udvikling af steroidinduceret glaucom	Påviste risikofaktorer: Diabetes 1 Tidl glaucom Familiær anamnese	Nyere studie.
UpToDate - online	rekommendationer				
Hengge et al 2006	Review og guidelines.		Bivirkninger ved topisk steroidbehandling	Fund af mange bivirkninger både lokale og systemiske.	
Kershcer et al 1992	Doubleblindet randomiseret	24 (voksne)	Grad af atrofi ved hhv gr 2 og gr 4 steroid. Samt forskel på creme og oinment.	Gr 2 steroid gav signifikant atrofi efter 21 dage og gr 4 gav signifikant atrofi efter 7 dage. Creme giver mere atrofi end oinment	Styrke i studietypen. Svagthed i antal.
Lacarrubba et al 2009	Klinisk forsøg - ikke blindet Ikke randomiseret	10 (voksne)	Vurdering af atrofi efter gr 4 steroidcreme 1 gang dagligt i 4 uger hos raske.	Ingen atrofi.	Lille antal. Ikke så stærk studietype.
Korting et al 2002	dobbeltbindet, placebokontrollet, randomiseret studie.	24 (voksne)	24 raske voksne fik påsmurt hhv gr 1-2 (Prednicarbate),	Atrofi i variende grader: Placebo 1% Prednicarbate 13%	

			gr 3(mometasonefur oate) og endnu et gr 3 (betametasone) 2 gange dagligt i 6 uger.	Mometason 17 % Betametason 24 %	
Hoffmann et al 1998	Dobbeltblindet, randomiseret	10 (voksne)	10 raske voksne fik 3 forskellige steroider påsmurt i 3 uger. Sammenligning af atrofi.	Ingen atrofi påvist	God studietype, men lille antal.
Lubach et al 1995	Klinisk studie	12 (voksne)	Atrofi efter gr 4 steroid ved kontinuerlig behandling i 16 dage, efterfulgt af forskellige regimer med intermitterende behandling.	Atrofi på 15% efter 16 dages fast behandling. Herefter variende atrofi afhængigt af regime. Jo længere mellem behandlinger jo mindre atrofi. Atrofien fuldt reversibelt efter endt behandling.	
Levy et al 1994	Dobbeltblindet, placebokontrollet, randomiseret studie	12 (voksne)	Udvikling af atrofi ved påsmøring af steroidcreme gennem under okklusion gennem 6 uger.	Der sås signifikant atrofi efter 3 uger. Ingen reversibilitet målt en uge efter endt behandling.	
Thomas et al 2002	Dobbeltblindet, randomiseret	207 (børn alder 1-15 år)	Behandlingseffekt samt bivirkninger ved pulsterapi af højpotent steroid versus vedvarende terapi med lavpotent steroid	Ingen signifikant atrofi	Godt studie. Stort. Godt design
Van der meer et al 1999	Stort multicenter, placebokontrollet, randomiseret studie.	112 (voksne)	Effekt og bivirkninger af langtidsbehandling af svær atopisk dermatit med steroidcreme.	Atrofi blev målt ved stansbiopsier. Ingen signifikant atrofi blev påvist.	

L.K.Nieman 2011	Kommentar				
Patel et al 1997	Tværsnitsstudie med kontrolgruppe	70 (voksne)	Sluthøjde	Ingen forskel i højde mellem cases og kontroller	
Kristmundsdottir et al 1987	Tværsnitsstudie	89 (børn alder 1-16 år)	Højde ift. Vækstdiagrammer	Ingen signifikante forskelle i højde ift. Forventet. Trend imod højpotent steroid påvirker vækst i negativ retning	Mangler opfølgning for at belyse catch- up vækst
Massarano et al 1993	Tværsnitsstudie	68 (børn alder 2-12 år)	Højde, knoglealder, forventet højde og eksemstørrelse	Eksem på mere end 50% af kroppen havde sammenhæng med lav statur.	Mangler opfølgning for at belyse catch- up. Ikke nødvendigvis årsagssammenhæng
Patel et al 1998	Prospektivt case control studie	151 (børn alder 2-10,5 år)	Højde, væksthastighed og knoglealder	Ingen sammenhæng mellem atopisk dermatit og lav højde	Svagthed i form af stort frafald
Campbell et al 2012	Kasuistik	9 år		Binyrebarkinsufficiens efter 1 mdr med middelstærkt glukokorticoide creme i overdosering	
Gilbertson et al 1998	Kasuistik	Voksne		Binyrebarkinsufficiens efter høj potent glukokorticoide creme i overdosering	
Bieber et al 2007	Randomiseret dobbeltblindet	265 (voksne)	Eksemstørrelse, helings-, kløe-, søvn-, pris og sikkerhed	På heling er steroid og tacrolimus ligeværdige. På alle andre parametre er steroid overlegent	Svagthed da studiet er på hudcenter patienter med svær dermatit
Tempark et al	Kasuistik	8 mdr		Iatrogen cushing syndrom efter	

2010				behandling med gr. 4 steroid under ble	
Charman et al 2003	Review		Brugen af lokalsteroid behandling ved atopisk dermatit og steroidfobi		
Callen et al 2006	Review		Sikkerheden ved brug af lokal steroid	Meget få problemer ved relevant brug af binyrebarkhormon creme	
Thomas et al 2009	Tværsnitstudie	151 (alder 2-21 år)	Højde og forventet højde	Ingen forskel mellem børn med atopisk dermatit og gruppen med andre hudsygdomme. Ingen sammenhæng mellem højde og steroidforbrug	Svært syge patienter sammenlignes med andre svært syge patienter. Den forventede højde er ud fra forældrenes selvmålte højder
Wolthers et al 1996	Prospektivt studie	13 (børn alder 5-12 år)	IGF-1, IGF-BP3, osteocalcin, PICP, ICTP og PIINP	Ingen påvirkning af IGF-1 og IGF-BP3 som de to proteiner relateret til vækst	Svaghed i form af få patienter
Drake et al 1996	Guidelines				Anbefalinger fra American Academy of Dermatology
Morley et al 2012	Review		Gennemgang af brugen af binyrebarkhormoncremer ved børn		
Van der Linden et al 2009	Retrospektivt Case-control studie	2212	Udskrivelse af diabetes middel inden for 4 års follow up	Øget odds ratio for at udvikle diabetes ift. kontroller	Stort antal. Studie på recept udskrivelser giver præcise data. Diagnose dog uklart

Resultater

Glaucom

Garrot et al.⁶

Beskriver 3 cases med forhøjet intraokulært tryk på formodet baggrund af steroidbrug.

- 1) 40-årig mand med kronisk brug af betametason dipropionate (gruppe 3) på øjenlåg på mistanke om psoriasis. Her fandt man kraftigt forhøjet intraokulært tryk samt synsudfald. Trykket faldt til normalt på pausering af steroid og behandling med Timolol (nedsætte intraokulære tryk). Ingen familiær anamnese med glaucom.
- 2) 71 årig kvinde med kendt og velbehandlet glaucom. Kommer med pludseligt forhøjet tryk. Har forud for dette brugt hydrokortison 1% (gruppe 1) gennem flere uger. Familiært disponeret til glaucom.
- 3) 55-årig mand med 10 dages sløret syn. Forhøjet tryk i øjet. Havde brugt mometasone 0,1 % (gruppe 3) gennem 6-9 mdr. Behandling og pausering af steroid normaliserede trykket. Begyndte dog at bruge steroidcreme igen, hvilket gav fornyet trykforhøjelse. Herefter stop for steroidcreme og har nu normaliseret tryk uden behandling. Ingen sikker familiær anamnese.

Callen et al.⁷

Enkeltstående case med 26 årig kvinde med svær eksem siden barnealderen. Udvikler tiltagende sløret syn og øjenundersøgelse viser forhøjet intraokulært tryk samt irreversible retinaskader. Hun havde brugt ca en 100 gr tube om måneden gennem 9 år – fordelt på krop og periorbitalt.

Haeck et al.⁸

En retrospektiv undersøgelse fra 2011 hvor man undersøgte om topisk steroid, både cumulativ brug og brug omkring øjne var associeret med glaucom og cataract. 88 voksne patienter med atopisk dermatitis udfyldte spørgeskemaer. Patienterne havde i gennemsnit brugt steroidcreme gruppe 3 eller 4 på øjenlåg og periorbitalt 3.9 dage om ugen i 6,4 mdr om året i 4.8 år. Rundt regnet svarer det til 2 dage om ugen i 5 år.

På dette fandt man ingen association til forhøjet intraokulært tryk, én patient havde dog midlertidigt forhøjet tryk, men dette forsvandt igen, på trods af vedvarende steroidbrug. To patienter udviklede cataract, men de havde også brugt systemisk steroidbehandling. Ingen udviklede glaucom.

Således fandt man i dette studie ingen sammenhæng mellem periorbitalt brug af steroid og cataract eller glaucom.

Der findes øget risiko for steroidinduceret glaucom hvis man tidligere har haft glaucom, er familiært disponeret eller har diabetes ¹⁹

Konklusion: Glaucom er en sjælden bivirkning, men der foreligger flere kasuistiske beskrivelser af denne bivirkning efter periorbital brug af steroidcreme. Risikofaktorer for udvikling af glaucom er tidligere glaucom eller familiær anamnese. Patienter med risikofaktorer bør nok følges ved øjenlæge under behandling med steroidcreme i en længere periode i alle former. Alle kasuistikker omhandler voksne individer. Det var ikke muligt at finde litteratur omkring børn, steroidcremer og glaucom.

Atrofi

Vi har fundet frem til følgende artikler som har et stærkt resultat omend antallet af personer i undersøgelserne ikke er overvældende – ca 10 -24 personer i hvert studie. Mange af forsøgene er lavet over nogle uger, enkelte op til 16-18 uger. Vi har kun kunnet finde et studie omhandlende børn.

Gennemgang af litteratur der beskriver hudatrofi

Thomas KS et al. ¹⁰

Et studie omhandlede børn. Formålet med studiet var at se på effekten af pulsbehandling versus vedvarende behandling af atopisk dermatit – samt se på bivirkningsprofilen ved dette. 207 børn med atopisk dermatit indgik i et randomiseret dobbeltblindet studie. Børnene blev her randomiseret til enten betametason (gr 3) påsmurt i 3 succesive dage efterfulgt af 4 dages pause eller hydrokortison (gr 1) 7dage om ugen i 18 uger ialt. Her fandt man at 11 børn havde hud, der var blevet mere end 25 % tyndere på udvalgte steder, heraf havde 4 patienter fået behandling med mild steroid, og 7 med stærk steroid. Da man gik nærmere ind i dette så man at de fleste af disse havde haft svær eksem og dermed fortykket licheniseret hud ved baseline og målt ved baseline var huden mellem 25-50 % tykkere i forhold til gennemsnittet, således var hudfortyndningen nok snarere et udtryk for at huden var normaliseret efter behandling.

I den resterende gruppe børn fandt man ikke signifikant atrofi.

Kerscher MJ et al.¹¹

24 raske voksne mænd og kvinder indgik i dette double-blindet randomiseret studie til sammenligning af den atrofierende effekt af hhv gr 2 og gr 4 steroid i hhv creme og ointment påsmurt 2 gange dagligt i 42 dage. Atrofi blev målt ved UL. Resultatet blev at på dag 7 var der signifikant atrofi i gr 4 steroid gruppen, og fra dag 21 i også i gr 2 steroid gruppen. Creme gav hurtigere atrofi end ointment. Der blev observeret fuld reversibilitet 20 dage efter behandlingsstop. 2 personer oplevede teleangiiektasier (disse havde fået gr 4 steroid som creme)

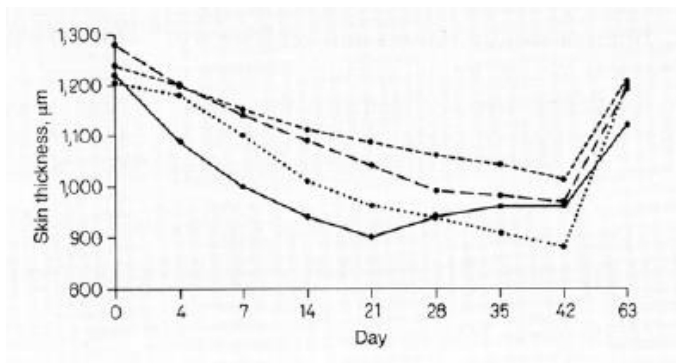


Fig. 1. Time course of mean values of skin thickness with the 4 different treatment modalities, as assessed by high-frequency ultrasound. ····· = Triamcinolone acetate cream 0.1%; ---- = triamcinolone acetate ointment 0.1%; — = clobetasol 17-propionate cream 0.05%; -·-·- = clobetasol 17-propionate ointment 0.05%.

Ovenstående figur viser atrofi af gr 2 og gr 4 steroid i hhv creme og ointment.

Således i graderet rækkefølge med mest atrofierende effekt først: Gr 4 steroid creme, Gr 2 steroid creme, Gr 4 steroid ointment, Gr 2 steroid ointment.

Lacarrubba F et al.¹²

Som del af et større forsøg skulle 10 raske voksne påsmøre gr. 4 steroidcreme 1 gang dagligt på et 4 x 4 cm område i 4 uger. Her påvist ved UL ingen atrofi eller teleangiiektasier.

Korting HC et al.¹³

24 raske voksne indgik i dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret studie. Påsmøring af hhv Prednicarbate (gr 1-2), Mometason (gr 3,), Betamethasone (gr 3) 2 gange dagligt i 6 uger.

Her fandtes atrofi påvist ved UL i variende grader: Placebo 1%, Prednicarbate 13 %, Mometason 17% og betametason 24 % - alle tal statistisk signifikante. Fire fik teleangiiektasier, alle disse fik gr 3 steroid.

Hoffmann K et al.¹⁴

10 raske voksne indgik i et randomiseret dobbeltblindet studie. Under okklusion blev behandlet med hhv mometason (gr 2), methylprednisolon (Ikke registreret som creme, så derfor ikke gruppe-inddelt) samt

hydrokortison (gr 1). Behandling foregik som 1 gang dagligt over 3 uger. Hudatrofi blev målt ved UL. Der blev ikke fundet atrofi ved nogle af produkterne.

Lubach D et al.¹⁵

12 raske voksne deltog i et klinisk forsøg. I dette forsøg ville man undersøge graden af atrofi først ved kontinuelig behandling, efterfulgt af intermitterende behandling i forskellige intervaller. Alle fik påsmurt clobetazol (gr 4) på armen 2 gange dagligt under 1 times okklusion i 16 succesive dage. Herefter blev patienterne inddelt i grupper som fik intermitterende behandling hhv hver 5.dag, 7.dag, 10.dag, og hver 14.dag. Denne fase varede 45 dage.

Resultatet viste at efter de første 16 dage var huden blevet 15% tyndere

Efter overgang til intermitterende behandling blev atrofin mindre i alle regimer, og man så at der for hvert regime indstillede sig en plateaufase under den fortsatte intermitterende behandling. Med signifikant mindre atrofi ved behandling hver 14. dag end hver 5. dag.

Endvidere så man, at efter påsmøring kom der tiltagende atrofi over 3 dage, hvorefter der igen kom opbygning af huden. 20 dage efter sidste påsmøring blev hudtykkelsen igen målt, her fandt man normal hudtykkelse.

Således konkluderes det at atrofin er reversibel.

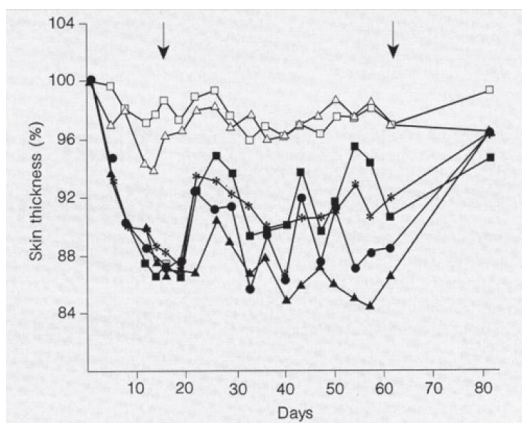


Fig. 1. Graphical demonstration of skin thinning by biphasic CP application. For the first 16 days CP was administered daily (left arrow); then every 5th day (1/4; ▲), every 7th day (1/6; ●), every 10th day (1/9; *) and every 14th day (1/13; ■). The discontinuous phase lasted 42 days (right arrow). No further administration was carried out. On day 81 skin thickness was measured again. Controls: vehicle once daily (△), untreated skin (□).

Figuren viser hvordan hudtykkelsen falder umiddelbart efter påsmøring, men begynder at regenerere efter ca 3 dage.

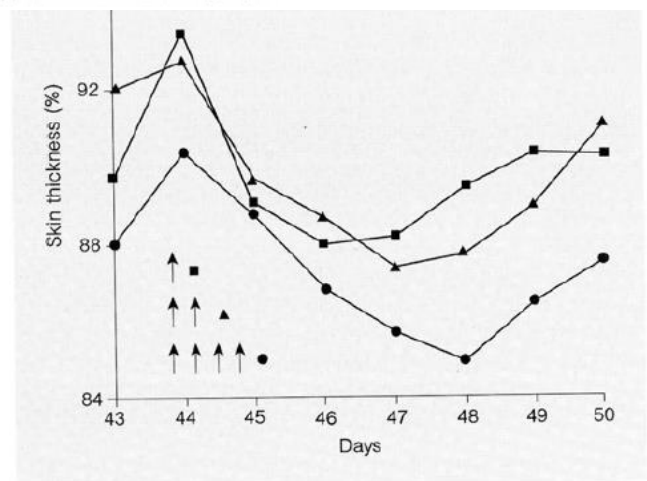


Fig. 5. Skin thinning curves. From day 43 to 50 the skin thinning was measured daily. On day 44 CP application was once or twice daily or on 2 consecutive days. Clearly you can recognize the skin thinning effect of a CP application lasting for 3 days. ■ = 1 · 1 h; ▲ = 2 · 1 h; ● = 2 · 1 h (2 days); arrow = CP application.

Lévy J et al. ¹⁶

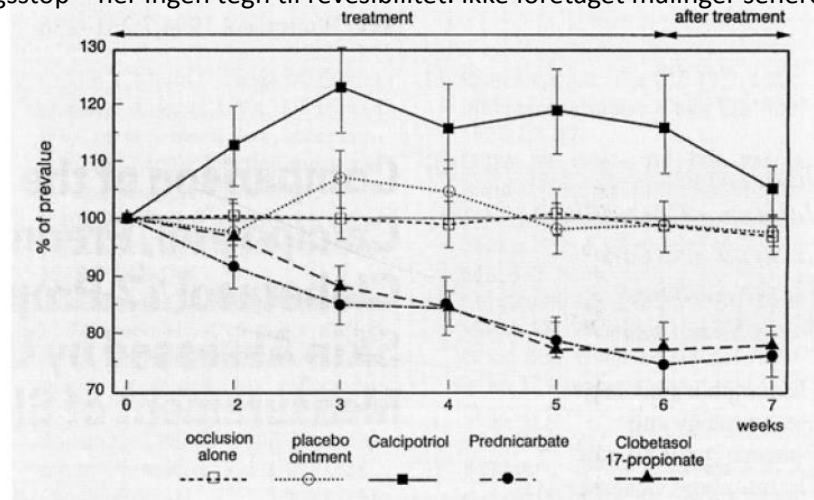
12 raske voksne indgik i dette randomiserede, placebokontrollerede dobbeltblindede studie, hvis formål var at undersøge graden af atrofi ved behandling af 3 forskellige medicinske cremer. Alle fik påsmurt hhv Clobetazol (gr 4), Prednicarbate (gr 1-2) samt calcipotriol (d-vitaminanalog) 3 gange om ugen under konstant okklusion i 6 uger.

4 personer var nødt til at droppe ud pga tydelig klinisk atrofi og teleangieektasier. Begge typer af steroid gav signifikant atrofi efter 3 uger. D-vitaminanalog gav til gengæld hudfortykkelse, dette pga inflammation påvist histologisk.

Hudtykkelse målt en uger efter behandlingsstop – her ingen tegn til revesibilitet. Ikke foretaget målinger senere hen mhp reversibilitet.

Figur:

Hudstykkelser i procent af udgangsværdi.



Van Der Meer JB et al. ¹⁷

Stort multicenter randomiseret, placebokontrolleret dobbeltblindet studie der skulle undersøge dels behandlingseffekten dels bivirkninger til lokal steroidbehandling af atopisk dermatit.

Patienterne der indgik var voksne personer med moderat til svær atopisk dermatit. Først gennemgik de 14 dages behandling med fluticasonpropionate (stækt virkende steroid) 1 gang dagligt. Efterfulgt af 14 dages behandling hver anden dag, herefter vedligehold i 16 uger med behandling to succesive dage om ugen.

112 personer blev inkluderet, heraf faldt 17 fra af forskellige årsager.

Der blev taget 3 mm stansebiopsier mhp atrofi på hhv dag 0, 14 og efter 16 uger. (n= hhv 95, 73, 32)

Af de 32 biopsier efter 16 ugers behandling, var 19 fra placebogruppen og 13 havde fået behandling. Der fandtes ikke signifikant atrofi.

Konklusion: Flere studier påviser signifikant atrofi, enkelte studier har dog ikke kunnet påvise dette. I de studier hvor der er lavet follow up efter endt behandling, sås fuld reversibilitet. Litteraturen omkring børns brug af steroid er særdeles sparsom.

Binyrebarkinsufficiens

Tempark et al¹⁸

Beskriver en case samt en gennemgang af 43 tidligere publicerede cases fra år 1975-2010 med iatrogen cushing syndrom fremkaldt af behandling med højpotent binyrebarkhormon creme på børn og voksne.

- 1) 8 måneder gammel pige behandlet med clobetasol i bleområdet gennem 5 måneder indlægges med Cushings syndrom med typisk Cushing udseende.
- 2) I de øvrige cases ses det, at det oftest er spædbørn der får systemiske bivirkninger. Ofte ved behandling med højpotent steroid på tynd hud eller under okklusion. Det ses desuden at der i gennemsnit går cirka fire måneder fra ophør til normalisering af binyrebark funktion.

Gilbertson et al¹⁹

Beskriver 2 cases af binyrebarkinsufficiens efter behandling med potent binyrebarkhormon creme.

- 1) En 36-årig kvinde med et overforbrug af clobetasol til behandling af psoriasis. Hun får heraf Cushing syndrom og HPA-akse suppression.
- 2) En 21-årig mand med et overforbrug af betamethason creme til behandling af psoriasis. Han får Cushing syndrom og HPA-akse suppression.

Campbell et al²⁰

Beskriver en case med en 9-årig pige som har plaque psoriasis på en stor del af hendes krop. Hun behandles med en medium styrke binyrebarkhormon creme. Hun indlægges for exfoliativ erythroderma og under indlæggelse findes der tegn til HPA-akse suppression.

For ovenstående artikler gælder det at der er tale om forkert brug af højpotente steroider bl.a. med okklusion eller på tynd hud. Cushings syndrom er en potentiel livsfarlig bivirkning, men studierne konkluderer at der ikke er grund til bekymring herfor ved korrekt brug af binyrebarkhormoncreme til børn.

Vækstreduktion

Wolthers et al²¹

Et prospektivt studie til vurdering af budesonids påvirkning af IGF-1 og IGFBP-3 samt markører for knogle og bindevævsomsætningen. 13 børn i alderen 5-13 år med atopisk dermatit følges mens de behandles med budesonid. Før og efter 2 ugers behandling blev eksem størrelse vurderet og der blev taget blodprøver. Behandlingen viste god effekt på eksemstørrelse og ingen significant ændring af IGF-1 og IGFBP-3 samt markører for knogleomsætning. Bindevævsmarkørerne var nedsatte. Den kliniske relevans kendes ikke. IGF-1

og IGFBP-3 er udtryk for vækst. Der er således ingen tegn på påvirkning af vækst ved 14 dages behandling med budesonid.

Thomas et al²²

En spørgeskema undersøgelse til vurdering af om børn behandlet med topical corticosteroid bliver væksthæmmet. 146 børn i alderen 4 mdr til 21 år og deres søskende blev målt på hudklinik. Højden blev sammenholdt med en beregnet gennemsnitssluthøjde som blev fundet ved spørgeskemaundersøgelse. Der blev ikke fundet signifikante forskelle på højde både siddende og stående samt gennemsnitsforældre højde mellem hhv. børn med og uden atopisk dermatit eller børn med og uden steroid behandling.

Patel et al²³

Case controlstudie med 35 patienter med debut af atopisk dermatit inden 5 års alder og 35 kontrol patienter med debut af hudsygdom i voksenalder. Disse patienter og kontroller blev målt og vejet. Det blev ikke fundet signifikant forskel mellem højde eller BMI i de to grupper. Ved senere analyse blev der heller ikke fundet påvirkning af sluthøjde efter behandling af binyrebarkhormoncreme. Kontrol patienterne er i denne artikel patienter med dermatitis eller psoriasis med debut i voksenalder. Dette kunne være en problematisk kontrolgruppe idet man kunne forestille sig at en del af dem var disponeret for sygdom og måske derfor var af en lav højde. Desuden blev eksponeringen for binyrebarkhormon creme vurderet ved at spørge forsøgspersonerne. Her er en stor risiko for recall bias da binyrebarkhormon creme i befolkningen opleves som meget risikofyldt og man dermed kunne forestille sig et øget fokus på dette blandt patienterne med atopisk dermatit.

Kristmunddottir et al²⁴

89 børn deltog i en stikprøve undersøgelse. Alle mellem 1-16 år. Henvist til hudafdeling pga. svært behandlelig eller stor udbredelse af elementer af atopisk dermatit. Der blev målt på højde, gennemsnitsforældre højde, subischialbenlængde og siddende højde. Alt blev sammenlignet med engelske standard højder. Der blev fundet signifikant lavere siddende højde, men ikke signifikant forskel på stående højde. Der var en trend mod jo stærkere topical corticosteroid jo lavere højde, men det var ikke signifikant.

Det er en ældre undersøgelse. Det må tænkes, at der er selektionsbias idet det kun er patienter henv. til højt specialiseret hudafdeling som indgår i studiet.

Massarano et al²⁵

Højde blev målt på 68 børn fra 2-12 med atopisk dermatit. Det blev fundet at de børn der have atopisk dermatit på mindre end 50 % af kroppen havde forventet højde. De resterende børn var signifikant kortere. Der blev herefter lavet regressionsanalyse og i denne var der ikke tegn til sammenhæng mellem længde og Topical glucocorticoid behandling.

Patel et al²⁶

Prospektivt casecontrol studie hvor 80 præpubertale atopisk dermatit patienter følges over 2 år til vurdering af højde og væksthastighed. Kontrol gruppen var 71 rask præpubertale børn. Der var ingen forskel på højde eller væksthastighed. Heller ikke ved behandling med glucocorticoider.

I ovenstående artikler er der kun en der har fundet påvirkning af højde og da kun siddende højde. Der er dog ingen længere varende undersøgelser af sluthøjde. Det må derfor overvejes om børn der skal langtidsbehandles med topiale glucocorticoider skal højde monitoreres for både sluthøjde og væksthastighed.

Diabetes

Van der Linden et al²⁷

Et casecontrol studie baseret på receptdata. Der ses på udskrivelse af topical glucocorticosteroid til ikke diabetikere. Dette bliver holdt op imod senere udskrivelse af antidiabetisk medicin. Follow-up perioden er 4 år. Der blev fundet en øget odds ratio på 1,32 for udvikling af diabetes. Studiet er udført på voksne.

Der kunne ikke findes studier på diabetes som følge af binyrebarkhormon creme hos børn. På det foreliggende grundlag må man overveje om patienten har øget risiko for udvikling af diabetes inden binyrebarkhormoncreme udskrives.

Diskussion

Atrofi:

Langt hovedparten af artiklerne omhandlende hudatrofi påviser signifikant atrofi efter 3-5 uger. Det ser ud til at der er dosis-respons sammenhæng mellem steroid og graden af atrofi og teleangiectasier. Dog er det mere kompliceret, idet det også afhænger af formuleringen, således viste et studie at creme med gr 2 steroid giver

mere atrofi end ointment (salve) med gr 4 steroid. Desuden afhænger det af om der behandles med okklusion, da dette også potentielt forstærker virkning og bivirkning.

I det eneste studie hvor der indgik børn, påvistes ingen atrofi.

Ikke alle studier har lavet opfølgning efter endt behandling mhp reversibilitet, men i alle de studier hvor der er lavet opfølgning er der ca 3-4 uger endt behandling igen opnået normal hudtykkelse.

Der er metodologiske problemer med at måle hudtykkelse vha ultralyd. Både lokalisering, tid på dagen, temperatur og luftfugtighed spiller ind på den målte hudtykkelse. Eksempelvis hud er i forvejen fortykket, hvilket gør det svært at måle atrofi. Kun et enkelt studie har brugt histologisk målemetode ved biopsi. Flere artikler overkommer dette problem ved at kigge på raske personer med rask hud, og har derfor normal hud ved baseline – dette bør give et mere korrekt resultat.

Kun enkelte forsøg havde lavet opfølgning, for at vurdere reversibiliteten af atrofi – der blev i alle tilfælde påvist fuld reversibilitet – men gør det sig også gældende efter fx flere års behandling, som ofte er virkeligheden.

Mange gange er enkelte navngivne stoffer holdt op mod hinanden, det er ikke nævnt i artiklen, men man kan forestille sig at disse undersøgelser er lavet med økonomisk tilskud fra producenten. Formentlig er resultaterne videnskabeligt korrekte, men man kunne få den tanke at der ligger mange forsøg der ikke er publiceret fordi de gav et resultat der ikke var i producentens favør – såkaldt publiceringsbias.

Glaucom:

Vi har ikke kunnet finde data der angiver incidens af glaucom eller forhøjet intraokulært tryk hos patienter der bruger steroidcreme på øjenlåg. Således er det mest beskrevet på kasuistisk basis og kun for voksne.

Nogle studier foreslår at der kan komme forbigående forhøjet intraokulært tryk ved kortvarigt brug af steroid. Men i og med okulær hypertension sjældent er symptomgivende opdages det ofte ikke, og er derfor heller ikke beskrevet i artiklen af Haec et al som er et retrospektivt studie. Dog er det påvist at risikoen for udvikling af glaucom efter brug af steroidcreme er betydeligt højere hvis man tidligere har haft glaucom eller er familiært disponeret, disse bør derfor følges med måling af intraokulært tryk under længerevarende steroidbehandling.

Binyrebarkinsufficiens:

I alle kasuistikker omhandlende binyrebarkinsufficiens og HPA-akse påvirkning er der brugt potente binyrebarkhormoncremer i for høj dosering eller med okklusion i områder med tynd hud med deraf følgende systemiske påvirkninger. Disse artikler kan således bruges som en påmindelse om at der kan komme alvorlige bivirkninger ved et overforbrug af lokal binyrebarkhormon påvirkning. Der kunne ikke findes studier til belysning af hyppigheden af disse bivirkninger. Der refereres i de gennemlæste artikler til at det er en sjælden

bivirkning. Der er således behov for nye veldesignede studier til undersøgelse af risikoen ved behandling med lokal binyrebarkhormoncreme.

Højdereduktion:

Der var et ud af de udvalgte studier som kunne rapportere en signifikant højde forskel og da kun på siddende højde. De resterende studier fandt ingen differens i højde, væksthastighed eller vækstparametre (IGF-1 og IGFBP-3).

Det er problematisk at der kun er et studie der har vurderet sluthøjde (post pubertal højde) og dette med flere metodemæssige svagheder. Det ville være hensigtsmæssigt med et prospektivt studie hvor lokal steroid registreres løbende og højde måles efter puberteten.

Der er et behov for yderligere studier inden der kan gives sikkert svar på om binyrebarkhormon creme kan give højdereduktion.

Diabetes:

Der foreligger kun et case-control studie på voksne som er præget af en del designproblemer. Der kendes desværre ikke den enkeltes patient body mass index eller familiær disposition for diabetes. Der kendes heller ikke indikationen for binyrebarkhormoncremen. Der er fremsat teorier om en sammenhæng mellem overvægt, psoriasis og diabetes. Ovenstående er således vigtige mulige confoundere som kort behandles i diskussionen uden at kunne komme det nærmere da disse data ikke kendes. Desuden kan det tænkes at en follow-up periode på 4 år måske er for kort idet udviklingen af diabetes som følge af nedsat insulinfølsomhed i vævet ikke kendes.

Der findes en øget risiko ved brug af lokal steroid for at udvikle diabetes. Der er behov for yderligere undersøgelser for at validere resultatet.

Konklusion

For alle de undersøgte bivirkninger mangler der metodemæssigt sikre kvalitetsstudier til belysningen af risikoen ved brug af disse midler. Binyrebarkhormon behandling har været kendt siden 50'erne og i tidligere studie har informationsbias været en problematisk faktor²⁸. Så et studie bør tage højde for denne bias, da der må forventes en underreportering af bivirkninger da stoffet har været længe på markedet.

En evt. undersøgelse bør foretages på patienter i almen praksis og ikke på en højt specialiseret afd således at selektionsbias minimeres. Derved øges generaliserbarheden og dermed effekten af resultaterne. Den bør udføres prospektivt til minimering af recall bias og helst randomiseret. Den bør have et langt follow up og en behandlingstid over år da det ofte er tilfældet i virkeligheden

Med den eksisterende viden vi har på området i dag må det antages at være sikkert at bruge binyrebarkhormon creme hvis de bruges som anbefalet i kliniske guidelines.

Perspektivering:

Hvordan skal vi så gøre i praksis – En minivejledning

Lokal behandling med glucocorticoid har en dokumenteret effekt ved flere hudsygdomme heriblandt atopisk dermatit som er hyppig hos børn^{29 30}. Af ovenstående artikelgennemgang har vi desuden fundet at det er en sikker behandling til børn såfremt følgende anbefalinger følges:

1. Lokalisation: Der bør bruges steroid af lavere potens på områder med tynd hud³¹. Størstedelen af børn med atopisk dermatit har mild til moderat sygdom. Disse ofte beliggende i bøjefure, på truncus og i ansigtet. Udslættets lokalisation er vigtig da hudens permeabilitet og dermed risiko for systemiske bivirkninger er afhængig af hudens tykkelse.
2. Styrke: Der bør gives den mindst mulige styrke der kan holde udslættet borte. Hos spædbørn bør der kun bruges hydrocortison 1% og maksimalt i 7 dage hvis der smøres i bleområdet. Ved børn på 1-5 år kan der bruges enten periodevis hydrocortison 1% eller 3 dages kure med gruppe 2 eller 3 steroid. Til ældre børn kan der bruges længere kure (7-10 dage) med gruppe 2 eller 3 steroid.
3. Form: Salve er mere potent end en creme med samme indholdsstof. Der bør vælges salve til tørre skællende udslæt. Cremen bruges til hudfolder, fugtige eller akutte udslæt.
4. Mængde: Der anbefales brug af Finger Tip Unit (FTU). Det er den mængde creme eller salve der kan være fra spidsen af en finger til første bøjefure. En FTU er den mængde der skal bruges til at behandle et område på 2 x arealet af en voksen persons hånd inkl samlede fingre.
5. Behandlingsrutiner: Det anbefales at smøre 1 x dagligt og gerne om morgenen³². Behandlingsvarigheden bør holdes så kort som mulig. Ved behov for længere behandling kan der med fordel behandles med kortere kure med et mere potent steroid således at der bliver korte steroidfrie intervaller til forebyggelse af tachyphylaxi. Dette giver også huden mulighed for genopbygning og dermed mindskes atrofi.
6. Monitorering: Ved behov for langvarig fast behandling bør patienterne observeres for tegn til systemiske bivirkninger.
7. Der bør ikke behandles omkring øjnene af hensyn til risikoen for glaukom.

Litteraturliste

¹ Sundhed.dk (laegehaandbogen)

² Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R, Belloni-Fortina A, Städtler G, Worm M, Arcangeli F., Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2007 Feb;62(2):184-9.

³ Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, Hanifin J, Lee P, Margolis D, Paller AS, Piacquadio D, Peterson W, Kaulback K, Fennerty M, Wintroub BU., A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):203-21.

⁴ Up to date – online (uptodate.com)

⁵ Nieman LK., Consequences of systemic absorption of topical glucocorticoids. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):250-2.

⁶ Garrott HM et al Glaucoma from topical corticosteroids to the eyelids. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004 Apr;32(2):224-6.

⁷ Sahni D et al Glaucoma induced by periorbital topical steroid use--a rare complication. *Clin Exp Dermatol*. 2004 Nov;29(6):617-9

⁸ Im Haeck Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. Rouwen TJ, Timmer-de Mik L, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAJ. *Am Acad Dermatol*. 2011 Feb;64(2):275-81.

⁹ Kersey JP et al Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)*. 2006 Apr;20(4):407-16.

¹⁰ Thomas KS et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ*. 2002 Mar 30;324(7340):768.

¹¹ Kerscher MJ et al. Comparative atrophogenicity potential of medium and highly potent topical glucocorticoids in cream and ointment according to ultrasound analysis. *Skin Pharmacol*. 1992;5(2):77-80.

¹² Lacarrubba F et al. Ultrasound evaluation of clobetasol propionate 0.05% foam application in psoriatic and healthy skin: a pilot study. *Dermatol Ther*. 2009 Nov;22 Suppl 1:S19-21

¹³ Korting HC et al. Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002 Mar-Apr;15(2):85-91.

¹⁴ Hoffmann K et al. Comparison of skin atrophy and vasoconstriction due to mometasone furoate, methylprednisolone and hydrocortisone. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 1998 Mar;10(2):137-42.

¹⁵ Lubach D et al. Skin atrophy induced by initial continuous topical application of clobetasol followed by intermittent application. *Dermatology*. 1995;190(1):51-5.

¹⁶ Lévy J et al. Comparison of the effects of calcipotriol, prednicarbate and clobetasol 17-propionate on normal skin assessed by ultrasound measurement of skin thickness. *Skin Pharmacol*. 1994;7(4):231-6.

¹⁷ Van Der Meer JB et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol*. 1999 Jun;140(6):1114-21.

¹⁸ Tempark T, Phatarakijirund 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 Dec;38(3):328-34.

¹⁹ Gilbertson EO¹, Spellman MC, Piacquadio DJ, Mulford MI, Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: clinical considerations. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Feb;38(2 Pt 2):318-21.

²⁰ Campbell LS, Chevalier M, Levy RA, Rhodes A., Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression related to topical glucocorticoid therapy in a child with psoriatic exfoliative erythroderma. *Pediatr Dermatol*. 2012 Jan-Feb;29(1):101-4..

²¹ Wolthers OD, Heuck C, Ternowitz T, Heickendorff L, Nielsen HK, Frystyk J, Insulin-like growth factor axis, bone and collagen turnover in children with atopic dermatitis treated with topical glucocorticosteroids. *Dermatology*. 1996;192(4):337-42.

²² Thomas MW, Panter AT, Morrell DS, Corticosteroids' effect on the height of atopic dermatitis patients: a controlled questionnaire study. *Pediatr Dermatol*. 2009 Sep-Oct;26(5):524-8.

-
- ²³ Patel L, Clayton PE, Jenney ME, Ferguson JE, David TJ., Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1997 Jun;76(6):505-8.
- ²⁴ Kristmundsdottir F, David TJ., Growth impairment in children with atopic eczema. *J R Soc Med*. 1987 Jan;80(1):9-12.
- ²⁵ Massarano AA, Hollis S, Devlin J, David TJ., Growth in atopic eczema. *Arch Dis Child*. 1993 May;68(5):677-9.
- ²⁶ Patel L, Clayton PE, Addison GM, Price DA, David TJ., Linear growth in prepubertal children with atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1998 Aug;79(2):169-72.
- ²⁷ van der Linden MW, Penning-van Beest FJ, Nijsten T, Herings RM., Topical corticosteroids and the risk of diabetes mellitus: a nested case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2009;32(6):527-37.
- ²⁸ Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ., Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):1-15; quiz 16-8
- ²⁹ Morley KW, Dinulos JG., Update on topical glucocorticoid use in children. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Feb;24(1):121-8
- ³⁰ Charman C, Williams H., The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003 May-Jun;21(3):193-200
- ³¹ Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, Pariser DM, Webster SB, Whitaker DC, Butler B, Lowery BJ, Raimer SA, Krafchik BR, Olsen E, Weston WL., Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Oct;35(4):615-9.
- ³² Thomas KS, Armstrong S, Avery A, Po AL, O'Neill C, Young S, Williams HC., Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ*. 2002 Mar 30;324(7340):768.