

Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;186:V10230650. doi: 10.61409/V10230650

Kontaktallergi over for lokalsteroider

Sebastian Vigand Svendsen¹, Kristian Fredløv Mose¹, Jeanne Duus Johansen² & Charlotte G. Mørtz¹

1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital, 2) Videncenter for Allergi, Hud- og Allergiafdelingen, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2024;186:V10230650. doi: 10.61409/V10230650

HOVEDBUDSKABER

- 2-2,7% af patienter med eksem har kontaktallergi (type IV-sensibilisering) over for lokalsteroider, hvoraf ca. 70% er relevante (allergisk kontakteksem).
- Lokalsteroider inddeles i 3-5 grupper med indbyrdes sandsynlighed for krydsreaktioner.
- En forbedret klassificering af lokalsteroiderne vil optimere håndtering af patienterne.

I 1952 blev lokalsteroider indført som en behandlingsmulighed til hudsygdomme [1]. De antiinflammatoriske og immunsuppressive egenskaber har sidenhen ført til udbredt anvendelse i daglig klinisk praksis til behandling af inflammatoriske hudlidelser. Lokalsteroiderne besidder dog et paradoksalt, sensibiliserende potentiale, som kan medføre kontaktallergi. Selv om kortikosteroider blev anerkendt som »contact allergen of the year« i 2005 i USA med efterfølgende klinisk og videnskabelig opmærksomhed, udgør området fortsat en væsentlig udfordring i klinisk praksis.

Det er essentielt for klinikere, som ordinerer behandling med lokalsteroider, at være bekendt med kontaktallergi over for lokalsteroider, herunder kendskab til potentielle krydsreaktioner mellem steroiderne. Dette skyldes, at symptomer på allergien ofte er vanskelige at adskille fra den grundlæggende hudsygdom.

Denne statusartikels formål er at præsentere klassifikationen af kortikosteroider samt at beskrive kontaktallergi og allergisk kontakteksem over for lokalsteroider (**Figur 1**), herunder diagnostiske metoder og strategier til håndtering af denne problemstilling.

FIGUR 1 Allergisk kontakteksem efter eksponering for lokalsteroid. **A.** En positiv lappetest aflæst dag tre med tixocortol-21-pivalate med en reaktionsgrad +2. **B.** Positive lappetest aflæst dag syv med budesonid og hydrocortison-17-butyrate, begge med reaktionsgrad +1.



EPIDEMIOLOGI

Forekomsten af kontaktallergi over for kortikosteroider er anslået til at være 2-2,7% blandt konsekutivt testede patienter med eksem i Danmark [2, 3]. Dog stiger hyppigheden til 7,3% blandt patienter, der målrettet testes på grund af klinisk mistanke [4].

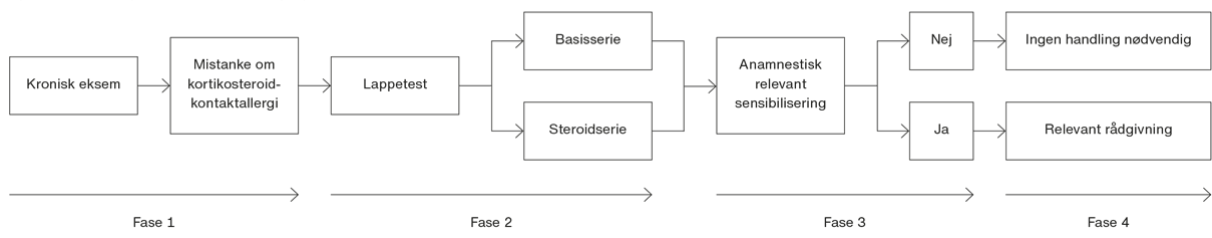
I Europa er prævalensen af kontaktallergi over for kortikosteroider på ca. samme niveau, men fra de seneste epidemiologiske opgørelser synes hyppigheden at være på ca. 1,5% [5-8].

Forekomsten af kontaktallergi varierer betydeligt mellem forskellige patientpopulationer, som til dels kan tilskrives faktorer som lokale behandlingstraditioner (brug af specifikke typer lokalsteroider), kendskab til allergenerne samt metodologiske forskelle i udredningsprocedurerne (screeningsmarkører, koncentrationer, vehikler, aflæsningsteknikker).

KLINISK TILGANG

Mistanke om kontaktallergi over for lokalsteroider bør især opstå hos patienter med vedvarende aktivt eksem, utilstrækkelig effekt (eventuelt kun initial respons) eller forværring af eksemet under sufficient behandling, eksemaktivitet i periferien af behandlingsområdet eller spontan bedring efter pausering af behandlingen [7, 9] (Figur 2).

FIGUR 2 Udredningsforløbet for patienter med mistanke om allergisk kontakteksem over for lokalsteroider. Fase 1: Patienter med kronisk eksem, hvor der er mistanke om kontaktallergi over for behandlingsmidler inkl. kortikosteroid. Særlig opmærksomhed bør udvises hos patienter med kronisk eksem uden bedring (eller forværring) trods sufficient behandling med lokalsteroid. Risikoen er størst hos ældre. Fase 2: Lappetest med den europæiske basisserie (indeholder tixocortol-21-pivalate og budesonid som markører) og kortikosteroidserie, som indeholder kortikosteroider fra alle klasser/gruppe. Senaflæsning på dag syv er særligt vigtigt. Fase 3: Hvis en sensibilisering til kortikosteroid anamnestisk har præsenteret sig som eksem, har patienten en relevant kontaktallergi (allergisk kontakteksem). Fase 4: Patienter med relevant kontaktallergi over for kortikosteroider bør rådgives og instrueres i forholdsregler i forhold til fremtidige behandlinger. Kontaktallergi (type IV-allergi) over for kortikosteroider kan anføres i patientjournalens cave-modul. Patienter, hvor der ikke er fundet aktuel relevans, informeres om, at de er sensibiliserede, og at de bør være opmærksomme på, om de udvikler symptomer.



Eftersom de objektive forandringer er resultatet af samtidige og modsatrettede effekter af det allergifremkaldende potentiale og de antiinflammatoriske egenskaber, medfører kontaktallergien typisk et kronisk eksem, som er vanskeligt at differentiere fra grundmorbus og suboptimal behandling [7, 8]. Derimod er nonimmunologiske bivirkninger såsom hudatrofi, striae, telangiektasier og akneiforme forandringer lettere at identificere, men ved korrekt brug af lokalsteroider er de sjældne [10, 11].

Alder og inflammatorisk sygdom er risikofaktorer

Kronisk hudinflammation og den ledsagende beskadigede hudbarriere, som ses ved tilstande som atopisk eksem og staseeksem, fører til en akkumuleret eksponering for lokalsteroider, hvilket prædisponerer til kontaktallergi [3, 12]. Ud over at risikoen for kronisk hudsygdom stiger med alderen, har høj alder som selvstændig risikofaktor vist sig at være associeret til kontaktallergi [2, 5, 13]. Anvendelse af okklusionsbehandling og potens af allergenet prædisponerer muligvis også til kontaktallergien [14].

Lappetest: udredning for type IV-allergi

Patienter, om hvem man har mistanke om kontaktallergi over for lokalsteroid, bør udredes med en lappetest/epikutantest. Denne in vivo-test er guldstandard for diagnostik af kontaktallergi. Allergenerne placeres i kamre, som fikseres til huden på ryggen og sikrer kontinuerlig eksponering indtil fjernelse efter 48 timer. Optimalt vurderes huden for lokal eksemreaktion efter hhv. to, tre til fire samt syv dage [15, 16].

Eksemreaktionen i huden gradueres som negativ, irritativ, tvivlsomt positiv eller positiv (gradueret 1-3 afhængigt af sværhedsgraden) [16] og vil ofte være svagt positiv som følge af modsatrettede allergifremkaldende og

antiinflammatoriske effekter, hvorfor senaflæsning af kortikosteroider er særdeles vigtig [15], men desværre spares væk flere steder i verden.

I Danmark anvendes som minimum den europæiske basisserie til screening med de hyppigste kontaktallergener, og den inkluderer budesonid 0,01% vaseline (petrolatum (pet.)) og tixocortol-21-pivalate 0,1% pet. [17]. Kombinationen af disse surrogatmarkører antages at kunne detektere størstedelen af patienter med kontaktallergi over for kortikosteroider [4, 5, 18, 19].

Sensitiviteten kan sandsynligvis optimeres ved tilføjelse af hydrocortison-17-butytrat, som anvendes i visse centre [4]. Påvisning af kontaktallergi over for gruppe 3-kortikosteroider har tidligere vist sig at være en diagnostisk udfordring [5, 20], hvorfor testning af patienter med klinisk mistanke om kontaktallergi over for kortikosteroider bør suppleres med en udvidet serie bestående af kortikosteroider fra alle klasser/grupper med henblik på at identificere sensibiliseringsmønstret (se afsnittet om klassifikation af kortikosteroider og patienter). Dette er særligt vigtigt i Danmark, da gruppe 3-kortikosteroider (Baecks klassifikation, se afsnittet om klassifikation af kortikosteroider og patienter) hyppigt er anvendt som potent lokalbehandling og inkluderer betamethason-17-valerat og clobetasolpropionat.

Desuden bør patienterne testes med de mistænkte lokalsteroider (culprit) »as is«. Klinikere bør forholde sig til indholds- og hjælpestofferne i produkterne (f.eks. bindingsstoffer, farvestoffer, parabener og konserveringsmidler) [21].

Det er vigtigt at huske på, at en positiv lappetest repræsenterer en sensibilisering (kontaktallergi). Det skal af klinikerens vurderes, om kontaktallergien er relevant anamnestic eller for nuværende eksem, dvs. om der er en tidsmæssig association mellem eksponering til allergenet og eksemet. I så fald kan man stille diagnosen allergisk kontakteksem.

Provokationstest (repeated open application testing (ROAT)) anvendes kun på specialiserede afdelinger, og anvendelse af intrakutantest bør reduceres som følge af risiko for hudatrofi [22].

PATOGENESE

Kortisol penetrerer let hudbarrieren, da molekylet er lipofilt og med en lav vægt, hvilket gør det til et oplagt kontaktallergen. Kontaktallergi over for kortikosteroider repræsenterer en type IV-allergisk reaktion, der involverer haptentmedieret aktivering af T-celler og ledsagende sensibilisering (induktion), som overvejende forekommer gennem hudkontakt (75%) og i mindre grad via aerosoler (7%) samt øjendråber (6%) [7, 13]. Ved reeksponering efter sensibiliseringsfasen vil en aktiveringsfase (elicitation) udløses med udvikling af allergisk kontakteksem.

Den biokemiske opbygning af kortikosteroider består af en fælles skeletstruktur med fire ringe, som er modificeret med henblik på at ændre de terapeutiske egenskaber: farmakodynamik og -kinetik samt penetration af huden. Se desuden afsnittet om klassifikation af kortikosteroider og patienter.

Molekylære variationer af kortikosteroiderne påvirker sandsynligvis nedbrydningen af steroidmolekylerne og har dermed også betydning for det allergifremkaldende potentiale.

KLASSIFIKATION AF KORTIKOSTEROIDER OG PATIENTER

Klassifikation af kortikosteroider anvendes i klinisk praksis til at vurdere risikoen for krydsreaktioner mellem kortikosteroiderne hos patienter med kortikosteroidkontaktallergi. Flere klassifikationssystemer er blevet udviklet i de seneste årtier, men der findes endnu ikke en ideel klassifikation; dog kan klassifikationssystemerne

være vejledende. **Tabel 1** illustrerer de to hyppigst anvendte klassifikationer og baserer sig på flere studier [18, 23-26]. Som kliniker skal man være opmærksom på, at patienter kan reagere over for mere end én klasse af kortikosteroider. Et klassisk eksempel er krydsreaktion mellem Coopmans klasse A og D2, dvs. i klinisk praksis hydrocortison/hydrocortisonacetat og hydrocortison-17-butytrat fra Baecks gruppe 1.

TABEL 1 Klassifikation af hyppigst anvendte lokalsteroider inkl. kombinationspræparater i Danmark pr. oktober 2023^a.

Potensgruppe	Klassifikation Coopmans klasse A og D2, budesonid Baecks gruppe 1		Coopmans klasse B, acetonid Baecks gruppe 2		Coopmans klasse C og D1 Baecks gruppe 3	
	indhold	handelsnavn	indhold	handelsnavn	indhold	handelsnavn
1	Hydrocortison Hydrocortisonacetat	Mildison ^a Hydrokortison ^a Brentacort ^{a, g} Daktacort ^{b, g} Fucidin-Hydrocortison ^{a, h} Fusidinsyre/hydrocortisonacetat ^{a, h} Hydrocortison med Terramycin ^{b, g}	-	-	-	-
2	Hydrocortison-17-butytrat	Locoid ^{a, b, c}	Triamcinolonacetamid	Pevisone ^{a, g}	Fluocortolon 21-pivalat	Doloproct ^{a, i}
3	-	-	Fluocinonid Fluocinolonacetamid	Metosyn ^b Synalar ^{a, b, f} Synalar med Chinoform ^{a, h}	Betamethason-17-valerat Betamethason Mometasonfuroat	Bemeson ^a Betnovat ^{a, b, c, d} Diproderm ^{a, b, c} Diprosalic ^{a, c, i} Elocom ^{b, c} Elocon ^{a, b, c} Elopar ^a Fucicort ^{a, h}
4	-	-	-	-	Clobetasolpropionat	Clobex ^a Dermovat ^{a, b, c}

a) Creme. b) Salve. c) Kutanopløsning. d) Kutanskum. e) Shampoo. f) Gel. g) Kombination med antimykotikum. h) Kombination med antibiotikum. i) Kombination med salicylsyre.

j) Kombination med lokalanalgetikum. k) Kortikosteroiderne blev oprindeligt opdelt i 4 klasser - klasse A: hydrocortison-typer; klasse B: acetonider; klasse C: betamethason-type, nonesterificeret; klasse D: estere. Disse blev sidenhen revurderet med subklassificering af klasse D - klasse D1: stabile estere; klasse D2: labile estere. Den seneste, foreslåede klassifikation simplificerer opdelingen i 3 grupper - gruppe 1: nonhalogeneret, tidligere klasse A og D2 samt budesonid; gruppe 2: tidligere klasse B; gruppe 3: tidligere klasse C og D1.

Patienter sensibiliseret for kortikosteroider fra en eller flere grupper/klasser kan dog skyldes krydsreaktion (sensibilisering til allergen, som patienten ikke tidligere er eksponeret for) eller cosensibilisering [18, 26, 27]. Begge klassifikationssystemer anvendes i daglig praksis, og klinikere skal forholde sig aktivt til og lade sig støtte af disse med hensyn til vurdering af risiko for krydsreaktioner inden for en given klasse eller gruppe hos patienter med klinisk relevant kontaktallergi, for hvem der skal ordineres nyt lokalsteroid [7, 24, 25]. Kortikosteroider fra gruppe 1 forårsager oftest kontaktallergi, mens gruppe 3 har den laveste sensibiliseringsrate [28].

Der er også beskrevet teoretiske patientprofiler [18]. Profil 1 omfatter patienter, der kun er sensibiliseret for én klasse/gruppe af kortikosteroid, og hvor krydsreaktionerne formodentligt skyldes elektrostatiske felter (den laterale kæde af molekylet). Profil 2 omfatter patienter, som er sensibiliseret for kortikosteroider fra flere klasser/grupper sandsynligvis på grund af immunologisk genkendelse af steroidmolekylets skeletstruktur [18, 29]. Denne opdeling er dog af uvis betydning i klinisk praksis, og patienterne bør vurderes individuelt, baseret på sensibiliseringsmønstret. Dette kræver specialister inden for feltet. Et klassifikationssystem synes ikke at kunne prædiktere patienter i risiko for systemisk kontaktallergi [30].

HÅNDTERING AF PATIENTER MED KONTAKTALLERGI OVER FOR LOKALSTEROIDER

Lokalsteroider er fundamentalt i behandling af almindelige, inflammatoriske hudlidelser som atopisk eksem og psoriasis. Disse hudlidelser er ofte kroniske og med periodevise forværringer, hvilket kræver både akut- og vedligeholdelsesbehandling. Nogle patienter har også behov for forebyggende behandling for at minimere opblussen. Størstedelen af patienterne vil derfor sandsynligvis have behov for lokal immunsuppressiv og antiinflammatorisk behandling, efter at diagnosen kontaktallergi over for kortikosteroid er stillet, hvormed forebyggende foranstaltninger og patientundervisning er essentielt.

Patienterne bør rådgives individuelt, baseret på deres specifikke sensibiliseringsmønstre. Ofte vil patienterne

være cosensibiliseret for kortikosteroider fra flere grupper [18, 26, 27].

Patienterne bør forsynes med en oversigt over kortikosteroidholdige lægemidler inklusive eventuelle kombinationspræparater, som indeholder culprit og allergener med risiko for krydsreaktion (se Tabel 1). Ved tvivl kan et lægemiddel dagligt appliceres på et mindre hudområde med henblik på at observere, om der opstår en kontaktallergisk reaktion (ROAT). Alternativt kan topikale calcineurininhibitorer anvendes (f.eks. tacrolimus og pimecrolimus). Der skal desuden tages stilling til andre formuleringer af kortikosteroider, inklusive inhalationsbehandling og øjendråber.

Der foreligger ingen specifikke retningslinjer vedrørende risiko for systemisk, kontaktallergisk reaktion ved brug af systemisk kortikosteroid hos patienter med kontaktsensibilisering over for lokalsteroider.

KONKLUSION

Forekomsten af kontaktallergi varierer i Danmark og er 2-7% afhængigt af den specifikke patientgruppe, hvoraf ca. 70% er klinisk relevant allergi. Den kliniske diagnose udgør en udfordring, da symptomerne ofte ligner patientens underliggende hudsygdom. Derudover er håndteringen af patienterne efter diagnosen ligeledes kompleks, især når det kommer til at vejlede i brugen af lokalsteroider. Selv om det er forsøgt at etablere klassifikationer af kortikosteroider, er disse stadig ikke fuldkomne, og derfor må klinikere fortsat basere deres beslutninger på disse klassifikationer som vejledning.

Korrespondance *Sebastian Vigand Svendsen*. E-mail: sebastian.vigand.svendsen@rsyd.dk

Antaget 4. januar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 5. februar 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2024;186:V10230650

Doi [10.61409/V10230650](https://doi.org/10.61409/V10230650)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Contact allergy to topical corticosteroids

Sebastian Vigand Svendsen, Kristian Fredløv Mose, Jeanne Duus Johansen & Charlotte G. Mørtz

Ugeskr Læger 2024;186:V10230650

Topical corticosteroids are commonly used to treat inflammatory skin conditions due to their anti-inflammatory properties. However, patients with long-lasting, non-responsive eczema have to be evaluated for a complicating contact allergy to the topical product. Clinical management of allergic contact dermatitis to corticosteroids can be challenging. The preventive measures should be tailored according to the sensitization patterns and supported by currently available classification systems to avoid cross-reactivity, as argued in this review.

REFERENCER

1. Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol.* 1952;19(2):101-2.

2. Svendsen SV, Bach RO, Mortz CG. Prevalence of contact allergy to corticosteroids in a Danish patient population. *Contact Dermatitis*. 2022;87(3):273-279.
3. Vind-Kezunovic D, Johansen JD, Carlsen BC. Prevalence of and factors influencing sensitization to corticosteroids in a Danish patch test population. *Contact Dermatitis*. 2011;64(6):325-9.
4. Svendsen SV, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Contact allergy to corticosteroids: is the European baseline series sufficient? *Contact Dermatitis*. 2023;89(4):277-283.
5. Mercader-García P, Pastor-Nieto MA, García-Doval I et al. Are the Spanish baseline series markers sufficient to detect contact allergy to corticosteroids in Spain? A GEIDAC prospective study. *Contact Dermatitis*. 2018;78(1):76-82.
6. Uter W, Bauer A, Fortina AB et al. Patch test results with the European baseline series and additions thereof in the ESSCA network, 2015-2018. *Contact Dermatitis*. 2021;84(2):109-120.
7. Baeck M, Chemelle JA, Terreux R et al. Delayed hypersensitivity to corticosteroids in a series of 315 patients: clinical data and patch test results. *Contact Dermatitis*. 2009 61(3):163-75.
8. Gilissen L, Goossens A. Frequency and trends of contact allergy to and iatrogenic contact dermatitis caused by topical drugs over a 25-year period. *Contact Dermatitis*. 2016;75(5):290-302.
9. Gönül M, Gül U. Detection of contact hypersensitivity to corticosteroids in allergic contact dermatitis patients who do not respond to topical corticosteroids. *Contact Dermatitis*. 2005;53(2):67-70.
10. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1-15, quiz 16-8.
11. Axon E, Chalmers JR, Santer M et al. Safety of topical corticosteroids in atopic eczema: an umbrella review. *BMJ Open*. 2021;11(7):e046476.
12. Vatti RR, Ali F, Teuber S et al. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47(1):26-37.
13. Stingeni L, Marietti R, Bianchi L et al. Patch testing of budesonide in Italy: The SIDAPA baseline series experience, 2018-2019. *Contact Dermatitis*. 2021;85(3):317-323.
14. Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy*. 2014;69(1):28-36.
15. Svendsen SV, Mortz CG. The benefit of late patch test readings in corticosteroid allergy. *Contact Dermatitis*. 2022;87(5):466&;468.
16. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
17. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. 2023;88(2):87-92.
18. Baeck M, Chemelle JA, Goossens A et al. Corticosteroid cross-reactivity: clinical and molecular modelling tools. *Allergy*. 2011;66(10):1367-74.
19. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH. Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis*. 1995;33(3):149-51.
20. Sommer S, Wilkinson SM, English JSC et al. Type&;IV hypersensitivity to betamethasone valerate and clobetasol propionate: results of a multicentre study. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):266-9.
21. Wolf R, Orion E, Ruocco E et al. Contact dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):467-478.
22. Soria A, Baeck M, Goossens A et al. Patch, prick or intradermal tests to detect delayed hypersensitivity to corticosteroids? *Contact Dermatitis*. 2011;64(6):313-24.
23. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross&;reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 1989;121(1):27-34.
24. Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol*. 1995;131(1):31-7.
25. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy*. 2000;55(8):698-704.
26. Baeck M, Goossens A. Immediate and delayed allergic hypersensitivity to corticosteroids: practical guidelines. *Contact Dermatitis*. 2012;66(1):38-45.
27. Otani IM, Banerji A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids: evaluation and management. *Curr*

- Allergy Asthma Rep. 2016;16(3):18.
28. Baeck M, Chemelle JA, Rasse C et al. C(16)-methyl corticosteroids are far less allergenic than the non-methylated molecules. Contact Dermatitis. 2011;64(6):305-12.
 29. Voltolini S, Fumagalli F. Delayed corticosteroid hypersensitivity: a clinical management proposal. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2021;53(4):171-176.
 30. Santos-Alarcón S, Benavente-Villegas FC, Farzanegan-Miñano R et al. Delayed hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids. Contact Dermatitis. 2018;78(1):86-88.