

Leczenie przewlekłego wyprysku rąk

Management of chronic hand eczema

Aleksandra Batycka-Baran¹, Wojciech Baran¹, Jacek Szepietowski^{1,2}

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

²Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu, dyrektor Instytutu: prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 2: 84–91

Streszczenie

Wyprysk rąk jest powszechną dermatozą i występuje z częstością ok. 10% w populacji ogólnej. Jest on także najczęściej diagnozowaną dermatozą zawodową. Chorobę tę wywołują różne czynniki, najczęściej liczne substancje drażniące i alergeny kontaktowe. Oprócz wieloczynnikowej etiopatogenezy, wyprysk rąk charakteryzuje różnorodna morfologia zmian skórnych. Ze względu na często przewlekły i nawrotowy przebieg schorzenie to istotnie wpływa na jakość życia pacjentów i stanowi duży problem społeczno-ekonomiczny. Istnieje wiele opcji terapeutycznych w leczeniu tej dermatozy, ale w wielu przypadkach, mimo dobrego krótkotrwałego efektu leczenia, nie udaje się osiągnąć trwałej remisji. Jak wynika z dokonanego przeglądu piśmiennictwa, istnieje stosunkowo niewielka liczba badań klinicznych oceniających skuteczność poszczególnych metod terapeutycznych, co nie ułatwia tworzenia wytycznych leczenia tej dermatozy. Kolejną nadzieją dla pacjentów są nowoczesne leki, takie jak alitretinoina, której skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu potwierdzają wyniki przeprowadzonych badań klinicznych.

Słowa kluczowe: wyprysk rąk, leczenie, alitretinoina.

Abstract

Hand eczema (HE) is a common dermatological condition with a prevalence of about 10% in the general population. It is also the most common occupational skin disorder. The disease is caused by multiple factors, most often irritants and contact allergens. Hand eczema varies because of aetiology and morphology of skin lesions. It often has a chronically relapsing course resulting in a high social and economic impact for the individual. Although different treatment options exist, long remission is hard to achieve. As known from the literature, very few randomized controlled trials exist to provide evidence-based recommendations for therapy of this disorder. Hope for better management of patients with chronic HE is provided by new drugs, e.g. alitretinoin, whose efficacy and safety have been confirmed in recently published clinical trials.

Key words: hand eczema, treatment, alitretinoin.

Wprowadzenie

Wyprysk rąk (*hand eczema* – HE) należy do najczęstszych chorób dermatologicznych [1], występuje u ok. 10% populacji ogólnej [2, 3]. Wyprysk rąk jest także najczęściej diagnozowaną dermatozą zawodową [4]. Chorobę tę cechuje znaczna różnorodność etiologiczna i morfologiczna [1]. Ze względu na często przewlekły i nawrotowy przebieg schorzenie istotnie wpływa na jakość życia pacjentów i stanowi duży problem społeczno-ekonomiczny [1]. Liczne metody terapeutyczne są nieskuteczne w wielu przypadkach HE, zwłaszcza jego

przewlekłej postaci [1]. Istnieje ponadto stosunkowo niewielka liczba badań klinicznych oceniających skuteczność poszczególnych metod terapeutycznych, co nie ułatwia tworzenia wytycznych leczenia tej dermatozy [1, 5].

Epidemiologia

Roczna zachorowalność na HE w populacji ogólnej sięga 10% [2, 3]. W populacji między 20. a 65. rokiem życia liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi ok. 5 przypadków na 1000 [6]. Schorzenie to dotyka często osoby

Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław, tel. +48 71 784 22 86, faks +48 71 327 09 42, e-mail: dermwen@derm.am.wroc.pl

młode, aktywne zawodowo [7], a w ok. 1/3 przypadków rozpoczyna się przed 20. rokiem życia [6]. U dzieci w wieku 12–16 lat roczna zachorowalność wynosi 7,3%, a u młodzieży między 16. a 19. rokiem życia – 10% [8, 9].

Wyniki większości badań wskazują na większą zachorowalność wśród kobiet [1] – stosunek kobiet do mężczyzn wynosi ok. 1,8 : 1 [6]. Ostatnie doniesienia sugerują, że zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy jedynie kobiet między 20. a 29. rokiem życia i jest spowodowane uwarunkowaniami środowiskowymi, a nie predyspozycją genetyczną [6, 10]. Ze względu na częstsze wykonywanie prac domowych i określonych zawodów kobiety wydają się bardziej narażone na substancje drażniące i wilgoć, będące istotnymi czynnikami jego rozwoju [6].

Wyprysk rąk stanowi ponad 90% przypadków dermatoz zawodowych [11] i w wielu krajach zalicza się go do grupy najczęstszych chorób zawodowych [1]. Liczba udokumentowanych nowych zachorowań na zawodowy HE w ciągu roku wynosi ponad 0,7/1000 osób w populacji ogólnej [12], a prawdopodobnie jest ona w rzeczywistości 30–50 razy większa [1]. Najbardziej narażone grupy zawodowe to: fryzjerzy, kucharze, pracownicy ochrony zdrowia, drukarze, pracownicy przemysłu galwanicznego i metalurgicznego [1]. W badaniu przeprowadzonym przez zespół wrocławskiej Kliniki Dermatologicznej, w którym oceniano częstość występowania HE wśród pielęgniarek ($n = 260$), niemal 70% z nich podało występowanie objawów HE związanego z pracą w ostatnich 12 mies., a aż u 46% zmiany były obecne podczas badania [13, 14].

Ze względu na przewlekły i nawrotowy przebieg HE prowadzi w dużej liczbie przypadków do absencji chorobowej, a nawet do utraty pracy. W jednym z przeprowadzonych badań w ciągu rocznej obserwacji HE spowodował długotrwałą absencję chorobową u 19,9% chorych, a u 23% stał się przyczyną utraty pracy [15]. W badaniach grupy szwedzkiej wykazano, że przewlekły, ciężki HE stanowi ok. 5–7% wszystkich przypadków tej choroby. Jednakże, gdyby wykładnikiem ciężkości tej dermatozy była niezdolność do pracy, odsetek ten zwiększyłby się do 15% [16].

Należy zaznaczyć, że oprócz wpływu na sytuację zawodową choroba ta dotyczy również społecznych aspektów życia – może prowadzić do problemów psychospołecznych, takich jak zmniejszona samoocena czy fobia społeczna [1, 17].

Etiologia

Etiologia schorzenia jest zróżnicowana i często wieloczynnikowa [7]. Biorą w niej udział substancje drażniące, alergeny egzogenne i endogenne, czynniki infekcyjne oraz podłoże genetyczne [5, 7]. Wśród czynników endogennych dużą rolę odgrywa skłonność do atopii. Szczególnie atopowe zapalenie skóry predysponuje do wystąpienia tej choroby [1]. W jednym z badań u ponad 40% osób z incydem atopowego zapalenia skóry przebyłym w dzieciństwie w późniejszym wieku wystąpił HE [18]. Uważa się, że zna-

czenie atopii błon śluzowych w HE jest znacznie mniejsze [1, 7]. Do innych czynników ryzyka choroby zalicza się: płeć żeńską, ekspozycje zawodową na czynniki drażniące, alergeny i wilgotne środowisko pracy [7]. Przebyty epizod HE uważa się za największy czynnik ryzyka rozwoju przewlekłej postaci tej choroby [7]. W badaniu przeprowadzonym przez zespół wrocławskiej Kliniki Dermatologicznej wśród pielęgniarek ($n = 260$) jedynym istotnym czynnikiem ryzyka okazał się dodatni wywiad osobniczy i rodzinny w kierunku atopii [13, 14].

Niezmiernie ważna jest wczesna identyfikacja czynników przyczynowych, ich eliminacja oraz zastosowanie odpowiedniej terapii [7]. Często jednak etiologia jest nie do końca poznana [5], a w różnych okresach choroby w powstawaniu zmian mogą uczestniczyć odmienne czynniki [11, 19]. Również morfologia i lokalizacja choroby może się zmieniać [11, 19]. Uważa się, że wieloczynnikowe podłoże tej dermatozy i trudności w eliminacji przyczyn sprzyjają przewlekłemu przebiegowi i oporności na leczenie [1, 5].

Obraz kliniczny

Dermatoza ta może mieć charakter pojedynczego epizodu, w znacznej liczbie przypadków jej przebieg jest jednak przewlekły, z okresami remisji i nawrotów [1]. Do obrazu klinicznego ostrego HE zalicza się: rumień, złuszczenie, pęcherzyki, hiperkeratozę, pęknięcia, którym towarzyszy często świąd i bolesność [5].

Dla przewlekłego HE charakterystyczne są: hiperkeratoza i lichenifikacja oraz tendencja do tworzenia bolesnych pęknięć i rozpadlin [1]. Nie istnieje jednolity, powszechnie akceptowalny system klasyfikacyjny. Na podstawie etiologii i morfologii zmian wyróżnia się kilka podtypów HE [1]. Najczęściej występuje HE z podrażnienia (35%), następnie wyprysk atopowy (22%) i alergiczny kontaktowy HE (19%). Istnieją także odmiany będące kombinacjami opisanych podtypów [20].

Wyprysk kontaktowy z podrażnienia jest wywołany pracą w środowisku wilgotnym i narażeniem na substancje drażniące, takie jak: deterenty, roztwory zasad, kwasów i rozpuszczalniki [20]. Substancje te zaburzają funkcję barierową skóry [7]. Zmiany skórne są asymetryczne, ograniczone do miejsc ekspozycji na dany czynnik drażniący [21]. W fazie ostrej dominują rumień, obrzęk, grudki, pęcherzyki, strupy [20], a w przewlekłej występują lichenifikacja, hiperpigmentacja, pęknięcia i rozpadliny [20].

W alergicznym wyprysku kontaktowym zmiany skórne mają podobny charakter [20]. Charakterystyczna jest tendencja do rozprzestrzeniania się poza obszar kontaktu z alergenem oraz zajmowania opuszek palców, wałów paznokciowych i powierzchni grzbietowej rąk [20]. Często HE z podrażnienia może poprzedzać alergiczny wyprysk kontaktowy [20]. Nie istnieje charakterystyczny obraz kliniczny wyprysku atopowego, opisano natomiast kilka jego odmian klinicznych [20]. Według Mollera najbardziej charakterystyczne są jasnoróżowe, grube,

hiperkeratotyczne ogniska wypryskowe z cechami lichenifikacji oraz przejście choroby na nadgarstki [20]. Osoby ze skłonnością do atopii ze względu na defekt bariery naskórkowej są predysponowane do rozwoju HE z podrażnienia i alergicznego [20].

Wyprysk potnicowy (*dyshydrotic eczema, pomphlyox*) stanowi ok. 5–10% HE [19]. Charakteryzuje się występowaniem głęboko osadzonych pęcherzyków, złuszczenia oraz świądu [20]. Zmiany te najczęściej lokalizują się na bocznych powierzchniach palców, głównie drugiego i piątego, oraz na skórze dłoni [20].

Wyprysk rogowaciejący (hiperkeratotyczny) (*hiperkeratotic dermatitis, tylotic dermatitis*) stanowi ok. 2% przypadków [19]. Stwierdza się hiperkeratozę, głębokie pęknięcia i rozpadliny, często zlokalizowane na powierzchni dłoniowej [20]. Wyróżnia się także wyprysk mechaniczny spowodowany urazami, tarcieniem, wibracją, czy wyprysk pieniążkowy [20].

Podsumowując, należy zaznaczyć, że na podstawie obrazu klinicznego nie można ustalić jednoznacznie etiologii HE [7].

Leczenie

W terapii HE najistotniejsza jest wczesna identyfikacja i eliminacja czynników przyczynowych [1, 7]. Jednak ze względu na wieloczynnikową, nie do końca poznaną etiologię często jest to trudne lub niemożliwe, a choroba przyjmuje przewlekły i nawrotowy przebieg [5, 7]. Istnieje wiele opcji terapeutycznych w leczeniu HE [5], ale przeprowadzonych zostało stosunkowo niewiele kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją oceniających i porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo poszczególnych metod leczniczych [1]. Opublikowana w 2004 r. analiza *European Dermato-Epidemiology Network* (EDEN) obejmuje jedynie 31 badań klinicznych z randomizacją, w których wzięto udział 1200 osób [5]. Z tego powodu trudno jest ustalić oparte na dowodach wytyczne dotyczące terapii tego schorzenia [1, 5, 11].

We wszystkich przypadkach HE, zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce, niezmiernie ważna jest ochrona skóry rąk przed wilgocią, substancjami drażniącymi i alergenami, a także regularne stosowanie emolientów [7, 20].

Miejscowe kortykosteroidy

W terapii miejscowej wszystkich odmian HE nadal główną rolę odgrywają preparaty kortykosteroidowe [7, 11, 20]. Jednak ze względu na stosunkowo niewielką liczbę przeprowadzonych badań klinicznych nie istnieją ścisłe zalecenia dotyczące sposobu i czasu aplikacji czy wyboru siły działania preparatu [19]. Leki te stosuje się podobnie jak w innych chorobach wypryskowych [11]. Wybór preparatu o odpowiedniej sile działania oraz czas trwania terapii zależą od nasilenia, morfologii i lokalizacji zmian [11]. Ważny jest również dobór odpowiedniego podłoża [11]. Miejscowa kortykosteroidoterapia w HE wiąże się ze stosunkowo dużą skutecznością, ale po jej zakończeniu

występuje znaczna liczba nawrotów [7, 22]. Istnieje więc konieczność jej długotrwałego stosowania, co z kolei zwiększa ryzyko pojawienia się działań niepożądanych, takich jak: atrofia skóry, zaburzenia bariery skórno-naskórkowej czy rozwój teleangiektazji [7, 20]. W jednym z badań [22] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia pirośluzanem mometazonu w kremie. W badaniu wzięto udział 120 pacjentów z przewlekłym HE. W fazie początkowej preparat stosowano codziennie, maksymalnie 9 tyg. Terapia spowodowała ustąpienie zmian u 106 badanych – u 47% ($n = 50$) w ciągu 3 tyg., u 27% ($n = 29$) w ciągu 6 tyg., a u 25% ($n = 27$) po 9 tyg. Jedynie u 3 osób leczenie było nieskuteczne. Zmiany zlokalizowane na powierzchni grzbietowych ustępowały szybciej niż w przypadku zajęcia powierzchni dłoniowej i/lub dłoniowej i grzbietowej. W drugiej fazie badania oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 36-tygodniowej przerywanej terapii podtrzymującej. W tym celu badanych podzielono na 3 grupy. W pierwszej stosowano pirośluzan mometazonu 3 razy w tygodniu, w drugiej 2 razy w tygodniu, w trzeciej stosowano jedynie emolienty. Zmiany nawróciły u 14% badanych w grupie pierwszej, u 32% w drugiej i u 74% w trzeciej. Skuteczność tej terapii nie zależała od rodzaju wykonywanego zawodu czy skłonności do atopii. Relatywnie większą liczbę nawrotów stwierdzono u osób ze zmianami zlokalizowanymi na grzbietowej powierzchni rąk. Nie zaobserwowano znaczących działań niepożądanych, jedynie u 5 badanych stwierdzono niewielkiego stopnia zaniki skóry, natomiast u 3 osób odnotowana przed badaniem niewielkiego lub średniego stopnia atrofia skóry ustąpiła w trakcie terapii podtrzymującej. Autorzy postulują, że do kontroli tej dermatozy niezbędne jest długotrwałe, przerywane stosowanie miejscowych preparatów steroidowych, a terapia ta jest stosunkowo bezpieczna [22]. W innym badaniu [23] porównywano skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałej terapii preparatami steroidowymi o różnej sile działania. Początkowo stosowano propionian klobetazolu w terapii ciągłej do 3 tyg., co spowodowało ustąpienie zmian u 90% badanych. Następnie u osób tych zastosowano terapię podtrzymującą propionianem klobetazolu lub słabszym steroidem – octanem fluprednidenu, aplikowanymi na lewą lub prawą rękę, 2 razy w tygodniu, przez 138 dni. Nawrót zmian nastąpił w 70% przy zastosowaniu octanu fluprednidenu i w 30% w przypadku terapii propionianem klobetazolu. Działania niepożądane pojawiły się z podobną częstością, były rzadkie i mało nasilone. Badacze postulują, że terapia podtrzymująca wydaje się skuteczniejsza w przypadku stosowania preparatu o większej sile działania przy podobnym profilu bezpieczeństwa [23]. Wydaje się więc, że długotrwała, przerywana miejscowa kortykosteroidoterapia, uzupełniona stosowaniem emolientów, może być dobrą i bezpieczną opcją terapeutyczną. Miejscowa kortykosteroidoterapia może być skojarzona również z innymi metodami leczniczymi, np. fototerapią [24]. Niezbędne są jednak dalsze badania w celu ustalenia optymalnego spo-

sobu stosowania miejscowych preparatów kortykosteroidowych oraz porównania ich skuteczności z innymi dostępnymi obecnie możliwościami terapeutycznymi [11].

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny

Stosunkowo nową opcję terapeutyczną w terapii lokalnej HE stanowią inhibitory kalcyneuryny – takrolimus i pimekrolimus [24, 25]. Są to niesteroidowe środki immunomodulujące, hamujące uwalnianie cytokin prozapalnych przez limfocyty i komórki tuczne. Najczęstszymi efektami ubocznymi terapii są przejściowe zaczerwienienie i podrażnienie skóry. Nie występują natomiast działania uboczne, takie jak: atrofia skóry, teleangiektazje czy tachyfilaksja [20]. Leki te wydają się bezpieczne także w przypadku długotrwałego stosowania [20]. Wyniki dotychczasowych badań potwierdzają ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu HE.

Siła działania przeciwzapalnego takrolimusu (0,1-procentowego w maści) jest porównywalna z preparatami steroidowymi o średniej sile działania [25]. W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu Schliemann i wsp. [26] wykazali skuteczność 0,1-procentowego takrolimusu u pacjentów ($n = 29$) z mało i średnio nasilonym wypryskiem zawodowym rąk. Lek ten stosowany 2 razy dziennie przez 4 tyg. spowodował znaczącą poprawę już po 2 tyg. terapii. U 44% badanych zmiany ustąpiły całkowicie. Leczenie było dobrze tolerowane [26]. W innym badaniu Thelmo i wsp. [27] stosowali 0,1-procentowy takrolimus w maści u pacjentów ($n = 25$) z HE lub stóp. Lek ten aplikowany 3 razy dziennie przez 8 tyg. spowodował znaczące zmniejszenie rumienia, złuszczenia, hiperkeratozy oraz świądu. Nie zmniejszyła się jednak liczba pęcherzyków. Niestety, po 2 tyg. od zakończenia leczenia nasilenie powyższych objawów, z wyjątkiem złuszczenia, powróciło do stanu wyjściowego [27]. W badaniu z randomizacją prawa-lewa ręka Schnopp i wsp. [28] porównywali natomiast skuteczność 0,1-procentowego takrolimusu w maści i 0,1-procentowego pirośluzanu mometazonu w maści u pacjentów ($n = 16$) z przewlekłym, ciężkim lub średnio nasilonym wypryskiem dyshydrotycznym dłoni i stóp. Leki te aplikowane 2 razy dziennie przez 4 tyg. okazały się równie skuteczne. Poprawa zdefiniowana jako redukcja DASI (*dyshidrotic eczema area and severity index*) o ponad 50% nastąpiła już po 2-tygodniowej terapii. Jednak po zakończeniu terapii aż u 14 pacjentów, bez względu na stosowany wcześniej lek, nastąpił nawrót zmian [28]. Krejci-Manwaring i wsp. [29] w badaniu z randomizacją oceniali skuteczności terapii 0,1-procentowym takrolimusem u pacjentów ($n = 32$) z ciężkim lub średnio nasilonym HE po zakończeniu ogólnej terapii prednizonem. U osób leczonych takrolimusem w porównaniu z grupą placebo stwierdzono większą poprawę w zakresie złuszczenia i hiperkeratozy oraz dłuższą remisję [29].

Inne badania wskazują na skuteczność pimekrolimusu w leczeniu HE. Thač i wsp. [30] stosowali 1-procentowy pimekrolimus w kremie u osób z przewlekłym ciężkim lub średnio nasilonym HE. Lek ten aplikowany 2 razy dzien-

nie, z okluzją nocną po aplikacji wieczornej, przez 3 tyg. spowodował poprawę u 11 z 12 osób, które ukończyły badanie [30]. Belsito i wsp. [31] w wieloośrodkowym badaniu z randomizacją stosowali natomiast 1-procentowy pimekrolimus u pacjentów ($n = 294$) z przewlekłym, lekko i średnio nasilonym HE o różnej etiologii. Preparat ten, aplikowany tak jak w poprzednim badaniu, okazał się skuteczniejszy niż podłoże bazowe. Zaobserwowano, że zmiany umiejscowione na powierzchni dłoniowej były mniej podatne na terapię [31].

Mimo braku badań porównawczych, z doświadczeń własnych autorów wydaje się, że skuteczniejszy od pimekrolimusu jest takrolimus. Inhibitory kalcyneuryny, pomimo wyraźnej poprawy objawów podmiotowych, nie zapewniają długotrwałej remisji po zaprzestaniu ich stosowania.

Miejscowe retinoidy

Skuteczną opcją terapeutyczną wydaje się miejscowo stosowany retinoid – beksaroten. W badaniu klinicznym z randomizacją I-II fazy [32] wykazano skuteczność tego preparatu w monoterapii lub w połączeniu z miejscową kortykosteroidoterapią. Pacjentów ($n = 55$) z ciężkim i przewlekłym HE podzielono na 3 grupy; w pierwszej stosowano beksaroten żel w monoterapii, w drugiej i trzeciej aplikowano dodatkowo 2 razy dziennie miejscowy steroid, odpowiednio 0,1-procentowy pirośluzan mometazonu w maści i 1-procentowy hydrokortyzon w maści. We wszystkich grupach beksaroten stosowano początkowo co drugi dzień przez 2 tyg., następnie raz dziennie przez 2 tyg., 2 razy dziennie przez 2 tyg. i 3 razy dziennie od 6. do 22. tyg. terapii. Między aplikacją steroidu i beksarotenu istniała przynajmniej 2-godzinna przerwa. W grupie pierwszej odsetek odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako poprawa o 50% lub więcej, wyniósł 79%, natomiast u 39% badanych nastąpiła całkowita remisja, określana jako poprawa o 90% lub więcej. Podobną skuteczność zaobserwowano w przypadku leczenia beksarotenenem i pirośluzanem mometazonu, natomiast nieco mniej skuteczna okazała się terapia beksarotenenem i hydrokortyzonem [32]. Jednak, aby jednoznacznie wypowiedzieć się o roli beksarotenu w leczeniu HE konieczne są dalsze badania prospektywne. Dotychczasowe dane kliniczne skłaniają do dalszego rozważenia tej opcji terapeutycznej. Wydaje się, że także tazaroten, którego działanie opiera się na regulacji proliferacji keratynocytów, może być szczególnie przydatny w wyprysku hiperkeratocyticznym. Jednak nie ma badań potwierdzających jego skuteczność [20].

Fototerapia i fotochemioterapia

Fototerapia i fotochemioterapia stosowane w monoterapii lub w terapii kombinowanej stanowią alternatywę dla miejscowej kortykosteroidoterapii w leczeniu HE. Są to skuteczne i stosunkowo bezpieczne metody terapeutyczne, jednak bardziej czasochłonne i kosztowniejsze niż miejscowa kortykosteroidoterapia [24].

Fotokemioterapię klasyczną z wykorzystaniem dostępnych psoralenów (*psoralen ultra-violet A* – PUVA) stosuje się w leczeniu wszystkich odmian HE [20, 24]. Psoralen może być aplikowany miejscowo w postaci roztworów, kremów, żeli (lokalna PUVA) lub podawany doustnie (systemowa PUVA) [20, 24]. Ze względu na ograniczony charakter zmian chorobowych i mniejsze ryzyko działań niepożądanych w HE preferuje się lokalną PUVA [24]. Rekomendowana dawka początkowa promieniowania UVA przy zastosowaniu 1-procentowego psoralenu wynosi 0,25–0,5 J/cm² i zaleca się jej zwiększanie o 0,25 J/cm² podczas każdego następnego naświetlania [20]. W jednym z kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją [33] porównywano skuteczność systemowej i lokalnej PUVA u pacjentów ($n = 158$) z przewlekłym HE. Obie metody okazały się skuteczne i nie stwierdzono przewagi żadnej z nich [33].

W przewlekłym HE stosuje się także fototerapię promieniowaniem UVB (szerokospektralnym UVB i UVB o długości fali $\lambda = 311$ nm) [24]. W kontrolowanym badaniu z randomizacją Rosén i wsp. [34] wykazali jednak przewagę systemowej PUVA nad fototerapią szerokim spektrum UVB. U pacjentów ($n = 35$) z przewlekłym HE stosowano przez 3–9 tyg. jedną z metod. Terapia PUVA spowodowała całkowite ustąpienie zmian u wszystkich badanych ($n = 14$), natomiast fototerapia UVB okazała się mniej skuteczna. Nie stwierdzono całkowitego ustąpienia zmian u żadnego z badanych [34]. Simons i wsp. [35] w badaniu prawa-lewa ręka nie stwierdzili natomiast różnic w skuteczności lokalnej PUVA (PUVA-*bath*) i fototerapii szerokim pasmem UVB [35]. Również Sezer i wsp. [36] nie wykazali statystycznych różnic między skutecznością lokalnej PUVA i lokalnej terapii UVB 311 nm u pacjentów ($n = 15$) z przewlekłym HE. Obie te metody spowodowały znaczącą poprawę zmian skórnych [36]. Niedawno wykazano również skuteczność promieniowania UVA-1 w terapii HE. Polderman i wsp. [37] w kontrolowanym badaniu z randomizacją oceniali skuteczność terapii UVA-1 u pacjentów ($n = 28$) z wypryskiem dyshydrotycznym rąk. Promieniowanie UVA-1 stosowane w dawce 40 J/cm² 5 razy w tygodniu przez 3 tyg. spowodowało wyraźne zmniejszenie objawów zapalnych i liczby pęcherzyków w porównaniu z placebo [37]. W innym badaniu porównywano skuteczność niskich i wysokich dawek promieniowania UVA-1 u pacjentów ($n = 27$) z wypryskiem dyshydrotycznym rąk i stóp. Wykazano, że zarówno wysokie (maksymalna dawka 130 J/cm²), jak i niskie (maksymalna dawka 50 J/cm²) dawki tego promieniowania są skuteczne w terapii tego schorzenia [25].

Radioterapia

W piśmiennictwie opisuje się również zastosowanie radioterapii i terapii Grenza w leczeniu HE. King i Chalmers w badaniu prawa-lewa ręka [38] oceniali skuteczność powierzchniowej radioterapii (w dawce 100 rad pod napięciem 45 kV na tydzień, przez 3 tyg.) u pacjentów ($n = 15$) z przewlekłym HE. Po miesiącu od zakończenia terapii za-

obserwowano znaczącą poprawę w porównaniu z grupą placebo, niestety, w ciągu pół roku zmiany nawróciły [38]. W badaniu Sheehan-Dare i wsp. [39] porównywali skuteczność lokalnej PUVA-terapii i radioterapii. Chociaż leczenie z użyciem promieniowania jonizującego dało szybszą poprawę zmian skórnych, to po 12 tyg. ostateczny efekt tych dwóch metod leczniczych był zbliżony [39]. Wyniki badań oceniające skuteczność terapii Grenza nie są zbyt zachęcające. Cartwright i Rowell [40] nie wykazali przewagi terapii Grenza stosowanej u pacjentów ($n = 30$) z przewlekłym HE nad placebo. Fairris i wsp. [41] odnotowali natomiast przewagę konwencjonalnej radioterapii. Obecnie ze względu na dostępność innych metod terapeutycznych oraz możliwe powikłania po radioterapii jest ona coraz rzadziej stosowana [42].

Jontoforeza i toksyna botulinowa

Do innych metod terapeutycznych należy jontoforeza, której skuteczność u pacjentów ($n = 20$) z nawracającym wypryskiem dyshydrotycznym potwierdzili Odiá i wsp. [43]. Swartling i wsp. [44] wykazali natomiast skuteczność śródskórnio aplikowanej toksyny botulinowej, średnio 162 jednostki w 72 miejscach dłoni, u pacjentów ($n = 10$) z nawracającym wypryskiem dyshydrotycznym. Poprawę zaobserwowano u 7 badanych, z których 6 podawało nadmierną potliwość rąk w okresie letnim [44]. W innym badaniu [45] zaobserwowano większą skuteczność kortykosteroidoterapii miejscowej w połączeniu z terapią toksyną botulinową. Nie potwierdzono jednak związku między wypryskiem dyshydrotycznym a hiperhidrozą, a skuteczność tej terapii może wynikać ze zmniejszenia drażnienia skóry przez wydzielinę gruczołów potowych [20].

Ogólna kortykosteroidoterapia

W ciężkich, przewlekłych przypadkach HE niepoddających się terapii miejscowej i/lub fototerapii niezbędne jest zastosowanie leczenia ogólnego kortykosteroidami lub cyklosporyną [20]. Jednak terapia tymi lekami powoduje często tylko krótkotrwałą remisję, nie zaleca się jej długotrwałego stosowania ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych [1].

Kortykosteroidy stosowane systemowo powodują szybką i znaczącą poprawę, ograniczeniem są jednak działania niepożądane. Terapia przerywana prednizonem w dawce 0,8–1,0 mg/kg m.c. przez 3–4 dni w miesiącu, co 1–4 mies. może być skuteczna w leczeniu przewlekłego wyprysku dyshydrotycznego, szczególnie kiedy zostanie rozpoczęta stosunkowo wcześnie [20]. Także prednizolon stosowany w terapii ciągłej w dawce 20–40 mg/dobę może być skuteczny w terapii tego schorzenia. Aby uniknąć działań niepożądanych, steroidoterapię ogólną można stosować jedynie w fazie ostrej wyprysku [46]. Wciąż nie ma jednak kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa systemowej terapii kortykosteroidami w HE [46].

Cyklosporyna

Inną możliwością terapii ogólnej jest stosowanie cyklosporyny. Lek ten w dawce 5 mg/kg. m.c./dobę okazał się bardzo skuteczny u pacjenta z przewlekłym dyshydrotycznym HE, opornym na wcześniejszą terapię [47]. Po przerwaniu leku szybko nastąpił nawrót zmian [47]. Badania kliniczne także udowodniły skuteczność tego leku. Granlund i wsp. [48] wykazali porównywalną skuteczność cyklosporyny w dawce 3 mg/kg. m.c./dobę i 0,05-procentowego dipropionianu betametazonu stosowanych przez 6 tyg. u pacjentów ($n = 41$) z przewlekłym HE. Aktywność choroby zmniejszyła się niemal o 50% w obu grupach. Podczas terapii cyklosporyną nie stwierdzono wzrostu ciśnienia tętniczego czy zwiększenia stężenia kreatyniny poza granicę normy [48]. W innym badaniu [49] terapia cyklosporyną stosowaną w dawce 3 mg/kg. m.c. przez 6 tyg. u chorych na przewlekły HE okazała się skuteczna, prowadząc do trwałej remisji, aż u 74% badanych w rok po zakończeniu leczenia [49].

Mykofenolan mofetilu

Pickenäcker i wsp. [50] stosowali mykofenolan mofetilu w dawce 1,5 g 2 razy dziennie u pacjenta z nawracającym od 4 lat wypryskiem dyshydrotycznym rąk opornym na kortykosteroidy, jontoforezę i fototerapię. Po 4 tyg. zmiany ustąpiły całkowicie, mimo zmniejszania dawki przez następne 12 mies. nie nastąpił nawrót zmian [50]. Opisano jednak również przypadek wywołania przez ten lek wyprysku dyshydrotycznego [51].

Metotreksat

Jeżeli mowa o leczeniu metotreksatem HE, to wg wiedzy autorów niniejszej pracy w piśmiennictwie znajduje się opis jednej próby klinicznej przeprowadzonej w niewielkiej grupie chorych. Egan i wsp. [52] stosowali u pacjentów ($n = 5$) z opornym na leczenie wypryskiem dyshydrotycznym rąk metotreksat w dawce 12,5–22,5 mg/tydz., co spowodowało całkowite lub częściowe ustąpienie zmian [52].

Acytretyna i alitretynoina

W leczeniu HE stosuje się również retinoidy. W 2001 r. opublikowano wyniki badania dotyczącego skuteczności leczenia acytretyną wyprysku hiperkeratocznego rąk [53]. U 29 pacjentów stosowano lek w dawce 30 mg/dobę przez 8 tyg. lub placebo. Statystycznie istotną redukcję zmian w porównaniu z placebo zaobserwowano w 4. i 8. tyg. leczenia [53].

Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wskazują na skuteczność doustnie podawanej alitretynoiny (kwas 9-*cis*-retinowy) w przypadkach ciężkiego HE, opornego na terapię miejscową kortykosteroidami. Mechanizm działania tego leku u chorych na HE nie jest do końca poznany. Wiadomo, że alitretynoina jest agonistą wszystkich jądrowych receptorów retinoidowych RXR i RAR, działa

przeciwzapalnie i immunomodulująco [54]. Do opublikowanego w 1999 r. badania włączono 38 pacjentów z przewlekłym, opornym na wcześniejszą terapię HE [55]. Leczone ich wcześniej różnymi metodami terapeutycznymi, bez zadowalającego efektu. Alitretynoina podawana doustnie w dawce 20 lub 40 mg/dobę spowodowała poprawę u 95% badanych, u 55% była ona znaczna, a objawy choroby ustąpiły w ponad 80% przypadków [55]. W 2004 r. przeprowadzono wieloośrodkowe badanie z randomizacją z użyciem podwójnie ślepej próby oceniające zależność od dawki skuteczność i bezpieczeństwo tego leku [56]. Do badania zakwalifikowano 312 pacjentów w wieku 18–70 lat, przez co najmniej 3 mies. chorujących na umiarkowaną lub ciężką postać HE, oporną na terapię kortykosteroidami miejscowymi. Za oporność na miejscowe preparaty kortykosteroidowe badacze przyjęli brak lub niedostateczną odpowiedź po 4-tygodniowej terapii, a także nawrót choroby, mimo kontynuowania terapii lub wkrótce po jej zakończeniu, oraz nietolerancję. W badaniu brali udział pacjenci z wszystkimi typami HE. Większość z nich miała zmiany o typie wyprysku hiperkeratocznego. Wykluczono pacjentów ze znacznymi zaburzeniami funkcji wątroby, znaczną hipertriglicydemią i/lub hipercholesterolemią, czynną infekcją rąk, a także z alergicznym wypryskiem kontaktowym. Do badania nie włączono także osób leczonych w ostatnich 4 tyg. fototerapią oraz systemowo retinoidami czy lekami immunosupresyjnymi. Zakwalifikowanych pacjentów podzielono na 4 równe pod względem liczebności grupy, którym podawano alitretynoinę w dawce 10, 20 i 40 mg/dobę oraz placebo raz dziennie po śniadaniu, przez 12 tyg. Pacjenci mogli stosować dodatkowo jedynie emolienty. Skuteczność leczenia oceniano głównie za pomocą skali PGA (*Physician's Global Assessment*), a także TLSS (*Total Lesion Symptom Score*) oraz jako procent zajętej powierzchni rąk. Szacowano także stan psychiczny badanych za pomocą formularza DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Pacjenci oceniali również samodzielnie stan skóry w skali PaGA (*Patient's Global Assessment*). Osoby, które odpowiedziały na leczenie, poddano następnie 3-miesięcznej obserwacji w celu stwierdzenia ewentualnego nawrotu. Posługując się skalą PGA, za odpowiadające na leczenie uznano osoby, które po 12 tyg. leczenia (lub w momencie wycofania się z badania) nie miały żadnych objawów choroby lub miały jedynie minimalny rumień i złuszczenie. Na leczenie odpowiedziało 27% badanych w grupie z placebo oraz 39, 41 i 53% w grupach otrzymujących odpowiednio 10, 20 i 40 mg alitretynoiny. Wykazano istotną statystycznie, zależną od dawki skuteczność tego leku ($p < 0,001$). Odsetek pacjentów określających stan swojej skóry jako brak zmian lub minimalny rumień i złuszczenie (wg skali PaGA) był także istotnie większy w grupach, w których podawano alitretynoinę (29, 34, 43% odpowiednio dla dawki 10, 20 i 40 mg/dobę), niż w grupie otrzymującej placebo (12%). Skuteczność terapii była niezależna od typu wyprysku

dłoni, a także od poprzedniej skuteczności leczenia kortykosteroidami. Terapia była dobrze tolerowana we wszystkich trzech grupach przyjmujących alitretynoinę. W grupie przyjmującej 10 i 20 mg alitretynoiny profil bezpieczeństwa zbliżony był do grupy otrzymującej placebo. Więcej działań niepożądanych wystąpiło w grupie otrzymującej 40 mg leku, najczęściej były to bóle głowy, uderzenia gorąca i wysychanie warg, rzadko – zwiększenie stężenia lipidów w surowicy, niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny [56].

W kwietniu 2008 r. opublikowano wyniki kolejnego badania z randomizacją z użyciem podwójnie ślepej próby przeprowadzonego także w kilku ośrodkach na terenie Polski, w tym w Klinice we Wrocławiu [57]. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dłuższej terapii tym lekiem w mniejszych dawkach. W badaniu wzięto udział 1032 pacjentów chorujących na HE przynajmniej 6 mies., których w ciągu pół roku poprzedzającego badanie leczono preparatami steroidowymi przez przynajmniej 8 tyg., bez efektu lub tylko z przejściową poprawą. Badani otrzymywali lek w dawce 10 lub 30 mg/dobę do 24 tyg. Za odpowiedź na leczenie przyjęto całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian lub redukcję objawów o przynajmniej 75%. W badaniu tym, podobnie jak w poprzednim, wykazano zależną od dawki skuteczność leku. Na leczenie odpowiedziało wg skali PGA 47,7% osób w grupie otrzymującej alitretynoinę w dawce 30 mg/dobę i 27,5% w grupie otrzymującej ten lek w dawce 10 mg/dobę. Terapia była dobrze tolerowana. Średni czas do wystąpienia nawrotu, definiowanego jako ponowne pojawienie się 75% początkowych objawów, wyniósł 5–6 mies. Alitretynoina wydaje się skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu przewlekłego HE [57].

Podsumowanie

Do skutecznej terapii HE niezbędne jest dokładne zebranie wywiadu z pacjentem, z uwzględnieniem ewentualnej ekspozycji na substancje drażniące, alergeny czy skłonności do atopii. W celu identyfikacji alergenu wykonuje się testy płatkowe uważane za *złoty standard* w diagnostyce alergicznego kontaktowego HE. Pacjenta należy poinformować o istotnej roli emolientów i ochrony skóry rąk przed czynnikami drażniącymi. W terapii farmakologicznej HE wciąż główną rolę odgrywają miejscowe preparaty kortykosteroidowe. W przypadku nieskuteczności leczenia miejscowego można zalecić terapię systemową lekami immunosupresyjnymi i immunomodulującymi, a nową interesującą opcją terapeutyczną jest bez wątpienia alitretynoina, z którą obecnie wiąże się największe nadzieje na skuteczną, długoterminową terapię. Nie należy także zapominać o dobrej skuteczności fototerapii, zarówno PUVA, jak i UVB (zwłaszcza wąskozakresowej UVB 311 nm) [7, 43].

Piśmiennictwo

1. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, et al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 203-10.
2. Meding B, Järholm B. Hand eczema in Swedish adults – changes in prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 719-23.
3. Coenraads PJ, van Coevorden AM, Diepgen TL. Hand eczema. In: *Evidence-based dermatology*. Williams HC, Bigby M, Diepgen TL, et al. (eds). BMJ Books London 2003; 132-43.
4. Skudlik C, Breuer K, Jünger M, et al. Optimal care of patients with occupational hand dermatitis: considerations of German occupational health insurance. *Hautarzt* 2008; 59: 690-5.
5. Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A, et al. European Dermato-Epidemiology Network (Eden). Overview of studies of treatments for hand eczema-the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 2004; 151: 446-51.
6. Meding B, Järholm B. Incidence of hand eczema – a population-based retrospective study. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 873-7.
7. Agner T. Hand eczema. In: *Textbook of Contact Dermatitis*. Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP (eds). Berlin Heidelberg, Springer Verlag 2006; 335-42.
8. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 523-32.
9. Yngveson M, Svensson A, Isacson A. Prevalence of self-reported hand dermatosis in upper secondary school pupils. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 371-4.
10. Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, et al. Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1214-20.
11. Diepgen TL. Chronic hand eczema: epidemiology and therapeutic evidence. *Hautarzt* 2008; 59: 683-9.
12. Dickel H, Bruckner T, Bernhard-Klimt C, et al. Surveillance scheme for occupational skin disease in the Saarland, FRG. First report from BKH-S. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 197-206.
13. Szepietowski JC, Salomon J. Hand dermatitis among nurses: the reasons and consequences. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 129-30.
14. Soter K, Salomon J, Horanin M, et al. Atopy as the main predisposing factor to hand dermatitis in hospital staff: a preliminary self-assessment questionnaire study. *Environ Dermatol* 2001; 8: 163-6.
15. Cvetkovski RS, Rothman KJ, Olsen J, et al.: Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol* 2005; 152: 93-8.
16. Meding B, Lantto R, Lindahl G, et al. Occupational skin disease in Sweden – a 12-year follow-up. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 308-13.
17. Szepietowski JC, Salomon J, Nowicka D, et al. Psychological distress in hospital staff with self-reported hand dermatitis. *Dermatol Psychosom* 2002; 3: 180-2.
18. Rystedt I. Hand eczema in patients with history of atopic manifestations in childhood. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 305-12.
19. Andersen KE. Atopic hand eczema and treatment strategies. *Acta Derm Venereol Suppl* 2005; 215: 45-8.
20. Warsaw EM. Therapeutic options for chronic hand dermatitis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 240-50.

21. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Bufgdorf WH. *Dermatologia*. Tom I. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002.
22. Veien NK, Olholm LP, Thestrup-Pedersen K, Schou G. Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 882-6.
23. Möller H, Svartholm H, Dahl G. Intermittent maintenance therapy in chronic hand eczema with clobetasol propionate and flupredniden acetate. *Curr Med Res Opin* 1983; 8: 640-4.
24. Stege H. Ultraviolet therapy in patients with chronic hand eczema. *Hautarzt* 2008; 59: 696-702.
25. Raap U, Kenneweg C, Kapp A, Werfel T. New and rarely used treatment options for refractory hand eczema: local UVA-1 phototherapy, retinoids, calcineurin inhibitors. *Hautarzt* 2008; 59: 710-6.
26. Schliemann S, Kelterer D, Bauer A, et al. Tacrolimus ointment in the treatment of occupationally induced chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 299-306.
27. Thelmo MC, Lang W, Brooke E, et al. An open-label pilot study to evaluate the safety and efficacy of topically applied tacrolimus ointment for the treatment of hand and/or foot eczema. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 136-40.
28. Schnopp C, Remling R, Möhrenschrager M, et al. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 73-7.
29. Krejci-Manwaring J, McCarty MA, Camacho F, et al. Topical tacrolimus 0.1% improves symptoms of hand dermatitis in patients treated with a prednisone taper. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 643-6.
30. Taçi D, Steinmeyer K, Ebelin ME, et al. Occlusive treatment of chronic hand dermatitis with pimecrolimus cream 1% results in low systemic exposure, is well tolerated, safe, and effective. An open study. *Dermatology* 2003; 207: 37-42.
31. Belsito DV, Fowlter JF Jr, Marks JG Jr, et al. Pimecrolimus cream 1%: a potential new treatment for chronic hand dermatitis. *Cutis* 2004; 73: 31-8.
32. Hanifin JM, Stevens V, Sheth P, Breneman D. Novel treatment of chronic severe hand dermatitis with bexarotene gel. *Br J Dermatol* 2004; 150: 545-53.
33. van Coevorden AM, Kamphof WG, van Sonderen E, et al. Comparison of oral psoralen-UV-A with a portable tanning unit at home vs. hospital-administered bath psoralen-UV-A in patients with chronic hand eczema: an open-label randomized controlled trial of efficacy. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1463-6.
34. Rosén K, Mobacken H, Swanbeck G. Chronic eczematous dermatitis of the hands: a comparison of PUVA and UVB treatment. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 48-54.
35. Simons JR, Bohnen IJ, van der Valk PG. A left-right comparison of UVB phototherapy and topical photochemotherapy in bilateral chronic hand dermatitis after 6 weeks' treatment. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 7-10.
36. Sezer E, Etikan I. Local narrowband UVB phototherapy vs. local PUVA in the treatment of chronic hand eczema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 10-4.
37. Polderman MC, Govaert JC, le Cessie S, Pavel S. A double-blind placebo-controlled trial of UVA-1 in the treatment of dyshidrotic eczema. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 584-7.
38. King CM, Chalmers RJ. A double-blind study of superficial radiotherapy in chronic palmar eczema. *Br J Dermatol* 1984; 111: 451-4.
39. Sheehan-Dare RA, Goodfield MJ, Rowell NR. Topical psoralen photochemotherapy (PUVA) and superficial radiotherapy in the treatment of chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 1989; 121: 65-9.
40. Cartwright PH, Rowell NR. Comparison of Grenz rays versus placebo in the treatment of chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 1987; 117: 73-6.
41. Fairris GM, Jones DH, Mack DP, Rowell NR. Conventional superficial X-ray versus Grenz ray therapy in the treatment of constitutional eczema of the hands. *Br J Dermatol* 1985; 112: 339-41.
42. Szepietowski J, Reich A. Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą pęciową. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2008.
43. Odia S, Vocks E, Rakoski J, Ring J. Successful treatment of dyshidrotic hand eczema using tap water iontophoresis with pulsed direct current. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 472-4.
44. Swartling C, Naver H, Lindberg M, Anveden I. Treatment of dyshidrotic hand dermatitis with intradermal botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 667-71.
45. Wollina U, Karamfilov T. Adjuvant botulinum toxin A in dyshidrotic hand eczema: a controlled prospective pilot study with left-right comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 40-2.
46. Veien NK, Menne T. Treatment of hand eczema. *Skin Therapy Lett* 2003; 8: 4-7.
47. Petersen CS, Menné T. Cyclosporin A responsive chronic severe vesicular hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 436-7.
48. Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 371-6.
49. Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 40-3.
50. Pickenäcker A, Luger TA, Schwarz T. Dyshidrotic eczema treated with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 1998; 134: 378-9.
51. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U. S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60: 225-32.
52. Egan CA, Rallis TM, Meadows KP, Krueger GG. Low-dose oral methotrexate treatment for recalcitrant palmoplantar pompholyx. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 612-4.
53. Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menné T, Veien NK. Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 353-5.
54. Molin S, Ruzicka T. Alitretinoin: a new treatment option for chronic refractory hand eczema. *Hautarzt* 2008; 59: 703-9.
55. Bollag W, Ott F. Successful treatment of chronic hand eczema with oral 9-cis-retinoic acid. *Dermatology* 1999; 199: 308-12.
56. Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, et al. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1453-9.
57. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 808-17.