

# Miejscowa fotochemoterapia w przewlekłym wyprysku rąk\*

## Local photochemotherapy in chronic hand dermatitis

Hanna Wolska, Renata Jeziorkowska

Katedra i Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński

Przegl Dermatol 2012, 99, 674–680

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

przewlekły wyprysk rąk,  
miejscowa fotochemoterapia,  
acytretyna.

#### KEY WORDS:

chronic hand dermatitis,  
local PUVA, acitretin.

**Wprowadzenie.** Przewlekły wyprysk rąk (ang. *chronic hand dermatitis* – CHD) jest częstym, przewlekłym schorzeniem wpływającym wybitnie niekorzystnie na jakość życia pacjentów. Niejednorodna etiopatogeneza powoduje, że nie ma ustalonych zasad postępowania, a dotychczasowa terapia z wyboru – aplikacja miejscowych glikokortykosteroidów, nie zawsze jest w pełni skuteczna. Obiecujące wydaje się wprowadzenie do terapii CHD ogólnie podawanej alitretynoiny, która jednak nie jest jeszcze powszechnie dostępna.

**Cel pracy.** Przedstawienie wyników leczenia opornych, długotrwałych zmian o charakterze wyprysku rąk (i ewentualnie stóp) za pomocą miejscowej fotochemoterapii (PUVA).

**Materiał i metodyka.** Terapią objęto 54 pacjentów (39 kobiet i 15 mężczyzn) w wieku 25–75 lat, z długotrwałym (średnio 7,7 roku) wypryskiem rąk opornym na dotychczasowe leczenie. Metodę PUVA stosowano bądź po ogólnym podaniu 8-metoksypsoralenu (~0,8 mg/kg m.c.), bądź po aplikacji 0,1% maści z psoralenem. Naświetlania wyłącznie okolic zmienionych chorobowo prowadzono za pomocą specjalnych urządzeń z palnikami emitującymi UVA. Wyjściowe dawki promieniowania zmieniały się w zależności od drogi aplikacji psoralenu od 0,5 J/cm<sup>2</sup> do 1,0 J/cm<sup>2</sup> i były zwiększane o 0,25 J/cm<sup>2</sup> co 2–5 zabiegów. Terapię prowadzono 3 razy w tygodniu do momentu uzyskania wyniku satysfakcjonującego pacjenta. U 10 chorych podawano dodatkowo acytretynę w dawce 20–30 mg/dobę.

**Wyniki.** Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian uzyskano u 24 chorych (44,4%). U kolejnych 15 pacjentów obserwowano bardzo dużą poprawę, tak więc łącznie u 48 chorych (88,9%) osiągnięto satysfakcjonujący wynik leczenia. Dodanie acytretyny u chorych z nasiloną hiperkeratozą umożliwiło uzyskanie bardzo dobrego dla tych pacjentów wyniku. Istotne działania niepożądane obserwowano jedynie po miejscowej aplikacji psoralenu. Polegały one na różnie nasilonym ostrym odczynie fototoksycznym, jednak nie skutkowały koniecznością całkowitego zaprzestania terapii. Leczenie było bardzo dobrze oceniane przez wszystkich chorych.

**Wnioski.** Wydaje się, że miejscowa fotochemoterapia jest obecnie najskuteczniejszą metodą leczenia CHD.

ADRES DO KORESPONDENCJI:  
dr hab. n. med. Hanna Wolska  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Warszawski Uniwersytet  
Medyczny  
ul. Koszykowa 82 A  
02-008 Warszawa  
e-mail: hannawolska@interia.pl

\*Praca prezentowana na XXX Zjeździe PTD, Kraków 19–22 IX 2012 r.

## ABSTRACT

**Introduction.** Chronic hand dermatitis (CHD) is a common, chronic disease and is associated with significant loss of quality of life. Due to different etiologies, no standard commonly accepted therapy is available. The first-line treatment, topical corticosteroids, is not always fully effective. Recently alitretinoin proved to be very promising therapy for chronic hand dermatitis, however, it is still not readily available.

**Objective.** Presentation of the results of therapy with local PUVA in refractory, long-lasting chronic hand dermatitis.

**Material and methods.** Fifty-four patients (39 females and 15 males) aged from 25 to 75 years with long-lasting (mean 7.7 years) CHD refractory to the previous standard therapy were included. PUVA therapy was performed with orally administered 8-methoxypsoralen (~0.8 mg/kg) or after topical application of 0.1% Oxsoralen ointment. Irradiated with UVA were only affected body areas (palms/palms and soles). Initial UV doses ranged, depending on the way of psoralen application, from 0.5 J/cm<sup>2</sup> to 1.0 J/cm<sup>2</sup>, and were increased every 2 to 5 irradiations by 0.25 J/cm<sup>2</sup>. The therapy was conducted 3 times a week until a satisfactory result was obtained. Ten patients were additionally treated with acitretin (20-30 mg/day).

**Results.** Complete or almost complete clearing of skin lesions was obtained in 24 patients (44.4%). In a further 15 patients there was observed significant improvement; thus in 48 (88.9%) patients a satisfactory effect of the therapy was noted. Addition of acitretin enabled very good results to be obtained for these patients. Significant side effects were observed only after topical application of psoralen. They corresponded to typical adverse effects of PUVA, i.e. mild to moderate phototoxic reaction, but they did not lead to discontinuation of the therapy. All patients were very happy with the treatment option used.

**Conclusions.** Local PUVA seems, at the moment, the most effective treatment option for chronic hand dermatitis.

## WPROWADZENIE

Przewlekły wyprysk rąk (ang. *chronic hand dermatitis* – CHD, *chronic hand eczema*) jest niesłychanie częstym problemem. Ocenia się, że chorobowość roczna sięga 10%. Schorzenie jest przewlekłe, utrzymuje się na ogół powyżej 10 lat, a co najmniej w 7-10% przypadków zmiany są bardzo nasilone [1]. Wpływa to wybitnie niekorzystnie na jakość życia pacjentów i rzutuje na ich status społeczno-ekonomiczny (częste zwolnienia chorobowe, konieczność zmiany zawodu i mogące się z tym wiązać bezrobocie).

Przewlekły wyprysk rąk jest definiowany jako przewlekły stan zapalny uwarunkowany zarówno czynnikami genetycznymi, środowiskowymi (rola substancji alergizujących i drażniących), jak i atopią. W ostatnich latach podejmowano wiele prób ujednoczenia klasyfikacji choroby. W 2009 roku Europejska Grupa Badawcza do Spraw Wyprysku Środowiskowego i Kontaktowego opracowała na podstawie wie-

lośrodkowych badań nad etiologią i morfologią schorzenia propozycję klasyfikacji CHD [1]. Pomimo współpracy wybitnych dermatologów i alergologów, zaproponowana klasyfikacja jest niejednorodna i uwzględnia zarówno czynniki etiologiczne, jak i objawy kliniczne w przypadkach, w których nie sposób ustalić czynnika przyczynowego (tab. I).

W 2011 roku autorzy niemieccy [2], wychodząc z założenia, że dokładne ustalenie przyczyny CHD jest niezbędne do wdrożenia prawidłowego leczenia, podjęli się próby kolejnego uproszczenia procedury diagnostycznej. Trzy podstawowe elementy etiopatogenetyczne CHD – uszkodzenie skóry z podrażnienia, alergia kontaktowa i atopia, zostały uwzględnione w algorytmie diagnostycznym, który pozwolił na ustalenie VIII podtypów choroby (wyprysk alergiczny z atopią, bez atopii, z podrażnienia z atopią i bez itd.). Jeżeli nie można było uchwycić żadnej przyczyny, chorobę klasyfikowano jako idiopatyczny CHD. Cechy kliniczne (zmiany hiperkerato-

**Tabela I.** Podgrupy przewlekłego wyprysku rąk według Diepgena i wsp. [1]**Table I.** CHD – subdiagnostic groups and their characteristics according to Diepgen et al. [1]

Podgrupa CHD	Charakterystyka
wyprysk alergiczny	głównie mężczyźni; dodatnie wyniki prób kontaktowych
wyprysk alergiczny + wyprysk z podrażnienia	dodatnie wyniki prób kontaktowych + udowodniona ekspozycja na czynniki drażniące
wyprysk z podrażnienia	najczęściej u kobiet; udowodniona ekspozycja na czynniki drażniące
wyprysk na tle atopii	głównie w młodszych grupach wiekowych; objawy AZS
wyprysk na tle atopii + wyprysk z podrażnienia	objawy AZS + udowodniona ekspozycja na czynniki drażniące
wyprysk pęcherzykowy (dyshydrotyczny)	głównie u mężczyzn; kliniczne cechy dyshidrozy; niestwierdzenie alergii kontaktowej, atopii, wpływu czynników drażniących
wyprysk hiperkeratotyczny	starsze grupy wiekowe; zmiany hiperkeratotyczne, brak cech wyprysku kontaktowego, atopowego, z podrażnienia

tyczne, dyshydrotyczne lub mieszane) były uwzględniane niezależnie od czynników sprawczych. W pracy tej autorzy zwrócili uwagę na fakt całkowicie pominięty w międzynarodowym opracowaniu z 2009 roku – współistnienia zmian na stopach ze zmianami w obrębie rąk. Niezależnie od prób klasyfikacji wyprysku rąk, prowadzone były badania nad ustaleniem jednolitych kryteriów oceny nasilenia zmian. Najpowszechniej stosowany obecnie jest indeks HECSI (ang. *hand eczema severity score*) przedstawiony przez autorów duńskich [3]. Indeks HECSI uwzględnia zarówno rozległość zmian (w skali od 0 do 4), jak i nasilenie objawów (w skali od 0 do 3). Wśród objawów ocenia się rumień, naciek, obecność zmian pęcherzykowych, pęknięcia, złuszczenie i obrzęk. Według tej klasyfikacji maksymalna punktacja dla obu rąk wynosi 360. Warto jednak zwrócić uwagę, że w opracowaniu tym nie wspomniano o zajęciu stóp, co przy całościowej ocenie stanu pacjenta może być bardzo mylące. Skala ta jest stosowana w niektórych, ale nie we wszystkich badaniach klinicznych. Różnorodność tła wyprysku rąk powoduje, że nadal nie ma ujednoliconych standardów postępowania. W większości opracowań na pierwszym miejscu, oprócz emolientów, wymienia się stosowanie średnio silnych lub silnych glikokortykosteroidów, a następnie różne formy fototerapii (PUVA, UVB, promienie X) [4–7].

Dopuszcza się jednak stosowanie także innych preparatów, takich jak miejscowe inhibitory kalcyneuryny, dziegieć, beksaroten żel, toksyna botulinowa, jontoforeza, a z terapii systemowych glikokortykosteroidy, cyklosporynę, azatioprynę, mykofenolan mofetylu i inne, co najlepiej świadczy o braku potwierdzonych, skutecznych metod [4, 5, 7]. Trzeba jednak dodać, że w ostatnich latach w licznych badaniach kontrolowanych dotyczących CHD wykazano wybitną skuteczność retinoidu – alitretynoiny [7–12], który być może w miarę upowszechnienia jego stosowania w niedalekiej przyszłości będzie w tym schorzeniu lekiem z wyboru.

## CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie wyników leczenia opornych przypadków CHD za pomocą miejscowej fotochemoterapii (PUVA).

## MATERIAŁ I METODYKA

### Pacjenci

Badaniami objęto pacjentów kierowanych do pracowni fototerapii warszawskiej Kliniki Dermatologicznej z powodu przewlekłych, opornych na leczenie, utrzymujących się w większości przypadków przez wiele lat zmian o charakterze wyprysku rąk i ewentualnie stóp. Do leczenia włączono 54 pacjentów (39 kobiet w wieku 28–75 lat, mediana 56 lat i 15 mężczyzn w wieku 25–63 lat, mediana 50 lat). W chwili podjęcia terapii choroba trwała od 1 roku do 30 lat, średnio 7,7 roku. Na podstawie wyników prób kontaktowych (wykonanych u 41 chorych), wywiadu, badania klinicznego pacjentów udało się zakwalifikować retrospektywnie do kilku grup (tab. II).

### Metodyka

Pacjenci poddawani byli działaniu psoralenu podawanemu doustnie w dawce około 0,8 mg/kg m.c. 1 godzinę przed naświetlaniem (40 osób) bądź aplikowanemu miejscowo w postaci 0,1% maści 30 minut przed ekspozycją na UVA (14 osób). U 4 pacjentów aplikację maści rozpoczęto po stwierdzeniu całkowitej nietolerancji doustnie przyjmowanego psoralenu.

U wszystkich badanych naświetlano wyłącznie okolice zmienione chorobowo (ręce, ewentualnie także stopy) lampami emitującymi promieniowanie UVA. Do naświetlań używano pojedynczego zestawu 5 palników (wówczas oddzielnie naświetlano dłoń i stopę) lub urządzenia pozwalającego na jednoczesne naświetlanie dłoni i stóp (ryc. 1.). Energia promieniowania w przypadku pojedynczego zestawu palników wynosiła 0,9–1,0 mW/cm<sup>2</sup>, a urządzenia wielofunkcyjnego 17 mW/cm<sup>2</sup>. Dawki zastoso-

**Tabela II.** Charakterystyka 54 pacjentów z CHD poddanych miejscowej fotochemoterapii  
**Table II.** Characteristics of 54 patients with CHD treated with local PUVA

Rozpoznanie lub charakter zmian	Liczba pacjentów		
	kobiety (n = 39)	mężczyźni (n = 15)	łącznie (%)
wyprysk alergiczny bez atopii	7	2	9 (16,6%)
wyprysk alergiczny z atopią	8	1	9 (16,6%)
wyprysk atopowy	1	3	4 (7,4%)
wyprysk z podrażnienia	19	5	24 (44,4%)
wyprysk niesprecyzowany	4	4	8 (14,8%)
wyprysk dyshydrotyczny	5	2	7 (12,9%)
wyprysk hiperkeratotyczny	28	12	40 (74%)
dotatkowe zajęcie skóry stóp	23	9	32 (59,2%)

wanego promieniowania różniły się w zależności od drogi podawania psoralenu. Po doustnym podaniu psoralenu wyjściowe dawki naświetlań wynosiły 0,75–1,0 J/cm<sup>2</sup> i były zwiększane co 3 zabiegi o 0,25 J/cm<sup>2</sup>, po aplikacji maści – 0,5 J/cm<sup>2</sup> i były zwiększane co 2–5 zabiegów o 0,25 J/cm<sup>2</sup>.

Naświetlania prowadzono 3 razy w tygodniu do momentu uzyskania odpowiedzi satysfakcjonującej pacjenta. U 10 pacjentów zastosowano dodatkowo acytretynę w dawce 20–30 mg/dobę (metoda Re-PUVA).

## WYNIKI

Wyniki leczenia przedstawiono w tabelach III i IV. Prawie całkowite ustąpienie zmian oznaczało pozostanie minimalnych zmian hiperkeratotycznych, np. pasmowatej hiperkeratozy na bocznych powierzchniach palców. Bardzo duża poprawa oznaczała resztkową hiperkeratozę lub złuszczenie, ewentualnie minimalny stan zapalny. Przez poprawę rozumiano ustąpienie lub wybitne zmniejszenie stanu zapalnego, znaczne zmniejszenie hiperkeratozy. Według tej klasyfikacji wyników w pełni satysfakcjonujący efekt terapii uzyskano u 24 z 54 (44,4%) pacjentów, a satysfakcjonujący wynik u 48 z 54 (89,9%) chorych. U żadnego chorego nie stwierdzono oporności na leczenie. Pacjenci, u których obserwowano jedynie poprawę, w większości przypadków kończy-



**Rycina 1.** Urządzenie do naświetlań rąk i stóp z palnikami UVA  
**Figure 1.** UVA unit for irradiation of hands and feet

li leczenie z przyczyn niezależnych od terapii. Należy podkreślić, że pozornie gorsze wyniki uzyskane przy stosowaniu Re-PUVA mogą wynikać z faktu, że do tej formy terapii kwalifikowani byli chorzy z najcięższymi zmianami (zwłaszcza pod względem nasilenia hiperkeratozy), niemniej w tych przypadkach uzyskany efekt terapeutyczny był najlepszy w ciągu ostatnich lat trwania choroby. Obserwowane działa-

**Tabela III.** Wyniki leczenia miejscową fotochemoterapią u 54 pacjentów z CHD  
**Table III.** Results of local PUVA therapy in 54 patients with CHD

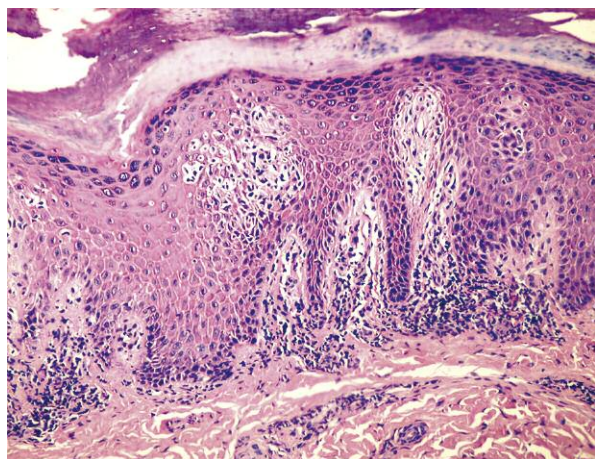
Wynik	n (łącznie)	Kobiety (n = 39)			Mężczyźni (n = 15)		
		n	liczba zabiegów	średnia	n	liczba zabiegów	średnia
całkowite ustąpienie zmian*	12	8	12–42	27,6	4	12–44	36
prawie całkowite ustąpienie zmian	12	9	12–32	23	3	12–32	24,3
bardzo duża poprawa	22	5	12–37	26,8	7	12–38	29,9
poprawa	8	7	6–36	15,7	1	8	

\*W 9 przypadkach całkowite ustąpienie zmian dotyczyło rąk, w obrębie stóp obserwowano znaczną poprawę.

**Tabela IV.** Wyniki leczenia Re-local PUVA u 10 pacjentów z CHD**Table IV.** Results of Re local PUVA therapy in 10 patients with CHD

Wynik	Liczba pacjentów	Liczba zabiegów
całkowite ustąpienie zmian	4	6–34
duża poprawa	1	18
poprawa	5	11–27

nia niepożądane związane z miejscową fotochemoterapią polegały na nietolerancji doustnie przyjmowanego psoralenu (nudności, złe samopoczucie), która w 4 przypadkach wymusiła zmianę na terapię z miejscowym stosowaniem leku. Podczas aplikacji psoralenu miejscowo u 8 pacjentów wystąpiło, po 6–10 za-

**Rycina 2.** Badanie histopatologiczne wycinka ze zmian skórnych u pacjentki z ryciny 3. Współwystępowanie cech wyprysku i łuszczycy**Figure 2.** Histopathological investigation of skin biopsy from patient on figure 3. Coexistence of eczema and psoriasis features

biegach, zwiększenie wrażliwości skóry (nasilenie rumienia, obrzęk skóry, pieczenie) zmuszające do zmniejszenia kolejnych dawek UVA. U 3 chorych po 4–6 zabiegach pojawił się odczyn pęcherzowy. We wszystkich tych przypadkach krótka przerwa w leczeniu i zmniejszenie dawki UVA pozwoliły na kontynuację terapii. U 4 osób w obrębie grzbietowych powierzchni rąk (niezajętych zmianami chorobowymi) wystąpiły przebarwienia charakterystyczne dla reakcji fototoksycznej po psoralenach. Mimo to ogólnie wszyscy pacjenci byli bardzo zadowoleni z leczenia i zgłaszali gotowość ponownego poddania się tej terapii w razie nawrotu zmian.

## OMÓWIENIE

W przedstawionej pracy nie koncentrowano się na charakterystyce kolejnych pacjentów zgłaszających się do ambulatorium warszawskiej Kliniki Dermatologicznej, a jedynie na ocenie skuteczności terapii u chorych kierowanych ze zmianami długotrwałymi bądź opornymi na dotychczasowe leczenie. Z tego względu grupa ta różniła się od grup chorych na CHD opisywanych przez innych autorów. Niemniej nawet u tych pacjentów obserwowano pewne cechy charakterystyczne dla CHD – większą zapadalność u kobiet (w materiale własnym stanowiły one 72,2% leczonych), przewagę zmian o charakterze wyprysku z podrażnienia (44,4%). W przeciwieństwie do innych autorów [1, 2] obserwowano pod względem klinicznym częściej (u 74% chorych) zmiany o charakterze hiperkeratotycznym. Specyficzne dla grupy własnej było również częste współistnienie zmian w obrębie stóp (u 59,2% leczonych). Na problem ten zwrócili uwagę Molin i wsp. [2]. W ich badaniu pacjenci ze współistnieniem zmian

**Rycina 3.** Pacjentka 28-letnia z wywiadem atopowym, uczuleniem kontaktowym na substancje zapachowe i kobalt, ze zmianami w obrębie powierzchni dłoniowej rąk od 8. roku życia. Wywiad osobniczy i rodzinny w kierunku łuszczycy ujemny. **A** – Przed leczeniem, **B** – po 8 zabiegach miejscowej PUVA**Figure 3.** 28-year-old patient with atopy and positive results of patch tests with fragrance substances and cobalt, with skin lesions on palms since the age of 8. No family history of psoriasis. **A** – Before therapy, **B** – after 8 local PUVA sessions

w obrębie rąk i stóp stanowili 41%. Podobnie w dużej, 680-osobowej grupie chorych, w której oceniano skuteczność alitretynoiny [12], pacjenci z taką lokalizacją zmian stanowili 40%. Wśród naszych chorych zaobserwowano problem sygnalizowany również przez innych autorów, a mianowicie możliwość wystąpienia trudności w różnicowaniu pomiędzy CHD a łuszczycą. W materiale własnym u 3 osób (2 kobiety, 1 mężczyzna) zmiany miały klinicznie i histopatologicznie cechy zarówno wyprysku, jak i łuszczycy (ryc. 2.). Pacjenci ci odpowiedzieli bardzo dobrze na leczenie (ryc. 3. A, B). Inne zmiany wymagające różnicowania z CHD (grzybica, zmiany związane z zaburzeniami rogowacenia) stanowią mniejszy problem diagnostyczny, gdyż rozpoznanie można ustalić dzięki badaniu mikologicznemu bądź histopatologicznemu.

Niejednorodność CHD pod względem etiopatogenetycznym powoduje, że – jak już wspomniano – nie ma jednolitych, standardowych metod terapii. We wszystkich opracowaniach za leczenie z wyboru uważa się aplikację miejscowych glikokortykosteroidów (silnych, a nawet bardzo silnych) [4–7]. Terapia ta nie we wszystkich przypadkach jest jednak w pełni skuteczna, obserwuje się szybkie nawroty oraz zjawisko tachyfilaksji [13]. Z tego względu podejmowane były próby stosowania innych metod, w tym fototerapii. Już kilka lat po wprowadzeniu fotochemoterapii PUVA do leczenia łuszczycy podejmowano próby terapii tą metodą opornego CHD [14, 15]. W celu ograniczenia systemowego działania psoralenu już na początku lat 90. ubiegłego wieku próbowano terapii wyprysku rąk metodą PUVA po miejscowej aplikacji leku [16]. W 1997 roku Schempp i wsp. [17] opublikowali bardzo korzystne wyniki terapii CHD i zmian w obrębie stóp polegającej na moczeniu okolic zmienionych chorobowo w roztworze 8-metoksypsoralenu (1 mg/l) i naświetlaniu promieniowaniem UVA. Od tej pory metodę tę wymienia się jako alternatywną do glikokortykosteroidów we wszystkich zaleceniach terapeutycznych dotyczących CHD [4, 5, 7]. W Polsce po wprowadzeniu metody PUVA do leczenia łuszczycy najczęściej stosowano palniki UVA wmontowane w pojedyncze ramy bądź w kabiny. Takie urządzenia sprawiają praktyczne trudności w naświetlaniu zmian ograniczonych do dłoni i stóp. Było to prawdopodobnie jedną z głównych przyczyn niewielkiego zainteresowania metodą miejscowej fotochemoterapii zarówno w przypadku łuszczycy, jak i innych zmian, takich jak wyprysk. Wprowadzenie w ostatnich latach urządzeń umożliwiających jednoczesne naświetlanie dłoni i stóp (ryc. 1.) eliminuje ten problem. Autorzy niniejszej pracy w większości przypadków miejscową PUVA włączali po doustnym podaniu psoralenów. Łączy się to niewątpliwie z działaniami

niepożądanymi związanymi z ich nietolerancją, zwłaszcza jedynie dostępnego obecnie 8-metoksypsoralenu, koniecznością stosowania tych samych rygorów co przy naświetlaniach całego ciała (ochrony narządu wzroku, unikania dodatkowych ekspozycji na słońce). Niemniej należy podkreślić, że w omawianej metodzie ekspozycja na UVA dotyczy tylko wybranych okolic, nie jest naświetlana cała skóra, tak więc przy przestrzeganiu powyżej wymienionych zasad postępowania potencjalne ryzyko przyspieszonego starzenia się skóry i rozwoju raków jest znikome. Po miejscowej aplikacji psoralenów (czy to w postaci PUVA-kąpieli czy też roztworu lub maści) istnieje natomiast większe ryzyko wystąpienia ostrych miejscowych odczynów fototoksycznych. Według obserwacji własnych bezwzględnie konieczne jest stosowanie mniejszych wyjściowych dawek UVA i rzadsze ich zwiększanie. Wystąpienie ostrych miejscowych odczynów po *local*-PUVA nie powoduje jednak konieczności przerwania terapii, a jedynie zmniejszenia kolejnych dawek światła. Innym działaniem niepożądanym, które może wystąpić po miejscowej aplikacji psoralenu, jest rozwój długotrwałych przebarwień w obrębie skóry otaczającej wykwitły chorobowe i niecharakteryzującej się grubszą warstwą rogową. Zasadniczo nie obserwowano różnic w odpowiedzi na leczenie zależnych od drogi aplikacji psoralenu i praktycznie u wszystkich pacjentów stwierdzano korzystny wynik terapii. Większość pacjentów oceniała terapię jako najskuteczniejszą z dotychczas stosowanych.

U 10 pacjentów, głównie u chorych, u których obserwowano bardzo nasiloną hiperkeratozę, stosowano dodatkowo acytretynę. Pozwoliło to na osiągnięcie najlepszych w ich historii choroby wyników leczenia. W 2001 roku Thestrup-Pedersen i wsp. opublikowali wyniki pojedynczo zaślepiętego badania kontrolowanego placebo, w którym 29 pacjentom z wypryskiem hiperkeratocycznym podawano przez 4 tygodnie acytretynę w dawce 30 mg/ dobę [18]. Terapia została oceniona bardzo dobrze – uzyskano ponad 50-procentową redukcję objawów. Autorzy podkreślili jednak we wnioskach konieczność przeprowadzenia dalszych badań nad skojarzonym stosowaniem retinoidu i innych metod. Obecnie acytretyna, pomimo że jest niewątpliwie skuteczna w leczeniu wyprysku hiperkeratocycznego, na pewno nie będzie poddawana dalszym badaniom ze względu na wprowadzenie na rynki światowe innego retinoidu, wspomnianej już alitretynoiny. Alitretynoina (kwas 9-*cis* witaminy A) jest naturalnym metabolitem witaminy A, wykazującym terapeutyczną aktywność w wyprysku, mimo niepoznanego dotychczas mechanizmu tego działania. Po wstępnych badaniach określających jej efektywną dawkę [7] w 2008 roku opublikowano wyniki wielośrodkowego, podwójnie zaślepiętego badania kontrolowa-

nego placebo dotyczącego oceny jej skuteczności w CHD [8]. W badaniu uczestniczyło łącznie 1012 pacjentów, którzy otrzymywali po randomizacji alitretynoinę w dawce 10 mg/dobę, 20 mg/dobę i 30 mg/dobę lub placebo przez okres do 24 tygodni. Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian uzyskano u 48% chorych, z 75-procentową medianą redukcji objawów chorobowych. W badaniu własnym prawie identyczny korzystny wynik terapii uzyskano u 44,4% pacjentów leczonych miejscową fotochemoterapią. Nawroty po terapii alitretynoiną obserwowano po średnio 5,6–6,2 miesiąca (nie stosując żadnego innego leczenia). W badaniu własnym nie ma dotychczas danych dotyczących czasu trwania remisji w całej grupie, ale już w pojedynczych przypadkach można stwierdzić, że jest ona dłuższa niż po jakiegokolwiek innej dotychczas stosowanej metodzie. W kolejnych latach liczne badania potwierdziły skuteczność alitretynoiny w leczeniu CHD [9–11]. W 2012 roku Diepgen i wsp. [12] przedstawili wyniki otwartego badania przeprowadzonego u 680 pacjentów leczonych alitretynoiną w różnych ośrodkach niemieckich. Po maksymalnie 6-miesięcznej terapii całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian stwierdzono u 56,7% badanych. Najczęstsze działania niepożądane polegały na wystąpieniu bólów głowy, zwiększeniu stężenia triglicerydów i cholesterolu. Alitretynoina, podobnie jak wszystkie inne retinoidy, ma działanie teratogenne, jednak w przeciwieństwie do acytretyny niezbędny okres unikania ciąży po zakończeniu terapii wynosi 1 miesiąc. Alitretynoina stanowi niewątpliwie lek przyszłości w CHD, jednak obecnie jest ona nadal niedostępna w Polsce. Ponadto dotychczasowe doświadczenie z tym lekiem wskazuje, że nie we wszystkich przypadkach jest on w pełni skuteczny. Wydaje się więc, że dotychczas miejscowa fotochemoterapia jest najefektywniejszą formą leczenia CHD. Niewykluczone również, że nawet po upowszechnieniu stosowania alitretynoiny leczenie skojarzone – alitretynoina oraz miejscowa PUVA – może okazać się najkorzystniejszą opcją terapeutyczną w tym schorzeniu.

## Piśmiennictwo

- Diepgen T.L., Andersen K.E., Brandao F.M., Bruze M., Bruynzeel D.P., Frosch P. i inni: Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. *Br J Dermatol* 2009, 160, 353-358.
- Molin S., Diepgen T.L., Ruzicka T., Prinz J.C.: Diagnosing chronic hand eczema by an algorithm: a tool for classification in clinical practice. *Clin Exp Dermatol* 2011, 36, 595-601.
- Held E., Skoet R., Johansen J.D., Agner T.: The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol* 2005, 152, 302-307.
- English J., Aldrige R., Gawkrödger D.J., Kownacki S., Statham B., White J.M.L. i inni: Consensus statement on the management of chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34, 761-769.
- Menne T., Johansen J.D., Sommerlund M., Veien N.K.: Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis* 2011, 65, 3-12.
- Soost S., Abdollahnia M., Kostev K., Woem M.: Topical therapy of hand eczema-analysis of the prescription profile from dermatologists in private practice. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012, 10, 180-184.
- Ruzicka T., Larsen F.G., Galewicz D., Horvath A., Coenraads P.J., Thestrup-Pedersen K. i inni: 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, 1453-1459.
- Ruzicka T., Lynde C.W., Jemec G.B.E., Diepgen T., Berth-Jones J., Coenraads P.J. i inni: 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, 808-817.
- Bissonette R., Worm M., Gerlach B., Guenther L., Cambazard F., Ruzicka T. i inni: Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 2010, 162, 420-426.
- Dirschka T., Reich K., Bissonette R., Maeres J., Brown T., Diepgen T.L.: An open-label study assessing the safety and efficacy of alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema unresponsive to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 2011, 36, 149-154.
- Schmitt-Hoffmann A.H., Roos B., Sauer J., Spickerman J., Stoeckel K., Edwards D. i inni: Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2011, 36 (supl. 2), 29-30.
- Diepgen T.L., Pfarr E., Zimmermann T.: Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA Open Study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol* 2012, 92, 251-255.
- Diepgen T.L., Agner T., Aberer W., Berth-Jones J., Cambazard F., Elsner P. i inni: Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2007, 57, 203-210.
- Morison W.L., Parrish J.A., Fitzpatrick T.B.: Oral methoxsalen photochemotherapy of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Br J Dermatol* 1978, 99, 297-302.
- Mobacken H., Rosen K., Swanbeck G.: Oral psoralen photochemotherapy (PUVA) of hyperkeratotic dermatitis of the palms. *Br J Dermatol* 1983, 109, 205-208.
- Grafton C.E.H., Carmichel A.J., Shuttleworth G.J.: Comparison of topical PUVA with UVA for chronic vascular hand eczema. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991, 71, 118-122.
- Schempp C.M., Muller H., Czech W., Schopf E., Simon J.C.: Treatment of chronic palmoplantar eczema with local bath-PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36, 733-737.
- Thestrup-Pedersen K., Andersen K.E., Menne T., Veien N.K.: Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blinded placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 2001, 81, 353-355.

Otrzymano: 28 IX 2012 r.

Zaakceptowano: 30 XI 2012 r.