

H. Stege^{1,2}

¹ Hautklinik, Klinikum Lippe-Lemgo, Lemgo

² Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf

Ultravioletttherapie des chronischen Handekzems

Das chronische Handekzem belastet den Patienten im beruflichen und privaten Alltag außerordentlich und schränkt die Lebensqualität sehr ein. Die Therapie sollte zu einer Verbesserung des Hautbefundes und der Lebensqualität führen, ohne dass die therapeutischen Maßnahmen gravierend in die Lebensführung eingreifen. Aus diesem Grund ist die UV-Therapie des Handekzems nicht die Therapie der 1. Wahl. Therapeutische UV-Heimanwendungen werden in Deutschland kritisch betrachtet und fast gar nicht durchgeführt. Es gibt dafür gute Gründe, die in der Vermeidung akzidenteller Überexposition mit akuten und chronischen Nebenwirkungen liegen. Auf der anderen Seite erfordert die UV-Therapie des Handekzems einen hohen zeitlichen Aufwand, der deutlich in die Lebensführung der Patienten eingreift.

Handekzeme treten nach epidemiologischen Untersuchungen aus Schweden mit einer 1-Jahres-Prävalenz von bis zu 10% bei Erwachsenen auf und sind damit sehr häufig [1]. Die Ätiologie ist multifaktoriell, und das klinische Erscheinungsbild variiert stark. Neben minimalen, manchmal nur saisonalen Beschwerden, wie z. B. atopische Handekzeme im Frühjahr oder Sommer, treten schwerste Verlaufsformen mit enormen sozialen Konsequenzen bis hin zu völliger Erwerbsunfähigkeit auf, die kaum ausreichend behandelt werden können.

Die Therapie des Handekzems kann sich als außerordentlich schwierig erweisen. In der Regel bedarf es eines poly-

pragmatischen Ansatzes. Bei der Vielzahl therapeutischer Möglichkeiten sollte die Entscheidung über angewendete Therapien idealerweise auf den Ergebnissen wissenschaftlicher Untersuchungen basieren [2, 3]. Die Datenlage zu den unterschiedlichen Behandlungsmethoden ist aber unter akademischen Gesichtspunkten begrenzt. Viele Studien oder Kleinserien erfüllen strenge Kriterien wie Randomisierung, Vergleichbarkeit eines Therapiearms mit schon durchgeführten Studien oder standardisierte Verfahren zur Befunderhebung nicht. Neben einer topischen Therapie, die in der Regel neben Hautschutzmaßnahmen die lokale Anwendung von Glukokortikosteroiden und in jüngster Zeit auch von Tacrolimus oder Pimecrolimus einschließt, werden unterschiedlichste physikalische Verfahren zur Behandlung eingesetzt. Die Radiation mit Grenzstrahlen oder als Oberflächenbestrahlung weist eine hohe und in klinischen Studien nachgewiesene Effektivität auf [4, 5, 6]. Schon im Jahr 1900 auf der 71. Tagung deutscher Naturforscher und Ärzte in München berichtet der Wiener Dermatologe Freund über die Effektivität der Röntgenstrahlen in der Behandlung von Ekzemen, wie wir aus dem von Jesionek verfassten Kongressbericht wissen [7]. Aufgrund der Langzeitnebenwirkungen hat die Therapie des Handekzems mit Röntgen(weich)strahlen in den letzten Jahren an Bedeutung verloren und sollte nur noch in völlig frustranen Fällen und wegen der Kanzerogenität der Therapie unter sorgfältiger Abwägung des Risiko-Nutzen-Profiles durchgeführt werden.

Eine nebenwirkungsarme physikalische Therapie ist die Leitungswasser-

Iontophorese. Die Iontophorese scheint beim dyshidrotischen Handekzem eine Wirksamkeit aufzuweisen, der Wirkmechanismus ist bislang ungeklärt [8, 9]. Den größten Stellenwert unter den physikalischen Therapien besitzt die UV-Therapie [2, 3].

Die antientzündlichen und immunmodulatorischen Eigenschaften der UV-Therapie sowie die weite Verbreitung unterschiedlicher Bestrahlungssysteme und die relativ sichere und einfache Handhabung rechtfertigen die große therapeutische Bedeutung der UV-Therapie in der Behandlung von Handekzemen und anderen entzündlichen Dermatosen an Händen und Füßen, wie z. B. bei der palmoplantaren Psoriasis oder lokalisierten Formen der Mycosis fungoides (MF). UV-Strahlen werden seit Beginn der dermatologischen Phototherapie zur Behandlung von Handekzemen eingesetzt. Wucherpfenning beschreibt 1928 die Behandlung einer an einem Handekzem leidenden Patientin mit einer Höhensonne, d. h. einer Quecksilberdampf-Hochdrucklampe, die einen großen Anteil erythemwirksamer UV-B-Strahlung emittiert. Bedauerlicherweise zeigte sich bei dieser beschriebenen Patientin keine Besserung des Ekzems, sondern das Auftreten einer seltenen Nebenwirkung in Form einer solaren Urtikaria [10].

UV-B-Phototherapie des Handekzems

Breitband-UV-B-Therapie

Das große wissenschaftliche Interesse an immunologischen Fragestellungen seit

den frühen 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts hat einen enormen Einfluss auf die Entwicklung der Photodermatologie genommen. Schon 1963 konnten Haniszko und Suskind zeigen, dass eine UV-B-Bestrahlung im Bereich von 280–320 nm die Sensibilisierung von Meerschweinchen zu unterdrücken vermag [11]. Nachdem experimentell bewiesen wurde, dass UV-Strahlen, besonders auch UV-B-Strahlen, nicht nur in der Sensibilisierungsphase, sondern auch beim Challenge einer Kontaktsensibilisierung eine hemmende Wirkung aufweisen [12, 13], lag eine wissenschaftlich fundierte Rationale zum Einsatz der UV-B-Therapie beim allergischen Kontaktekzem der Hände vor. In einer frühen Studie berichten Austad und Mørk über den Effekt von kurzweiliger UV-B-Strahlung an 10 Patienten mit einem allergischen Handekzem, das nicht auf topische Glukokortikosteroide und Teerbehandlungen angesprochen hatte. In dieser nicht randomisierten und nicht kontrollierten Pilotstudie konnte bei allen 10 Patienten eine Besserung der Ekzeme beobachtet werden. Sieben von 10 Patienten wurden als komplette Remissionen bewertet [14]. Schon diese frühe Untersuchung gab einen wichtigen Eindruck über die Wirksamkeit der UV-B-Therapie des Handekzems.

➤ Die UV-B-Therapie weist eine hohe Effektivität auf

Diese ersten Erfahrungen wurden durch eine mehrarmige klinische Studie von Sjövall bekräftigt [15]. In dieser Studie zeigte sich eine Ganzkörperbestrahlung mit anschließender UV-B-Therapie der Hände der solitären Behandlung des Handekzems überlegen. Allerdings zeigte auch die ausschließliche Bestrahlung der Hände in allen 5 Fällen eine deutliche und z. T. komplette Abheilung. Im gleichen Jahr veröffentlichten Rosen et al. [16] eine Studie, bei der in einem Arm die Wirksamkeit der Photochemotherapie (PUVA-Therapie) mit oraler Gabe von 8-Methoxypsoralen (8-MOP), in einem 2. Arm die Effektivität der UV-B-Therapie jeweils gegen Placebo getestet wurde. Die UV-B-Therapie zeigte sich auch in dieser Untersuchung der Placebobehandlung überlegen. Allerdings konnten im Gegensatz zu den

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Kurzcharakteristik klinischer Studien zur UV-B-Therapie des Handekzems (Auswahl)

Autor/Jahr	Design	Therapie	Behandlungsdauer/Beobachtungszeitraum	Fallzahl (n Patienten)
Mørk/1983 [14]	Unkontrolliert	Breitband-UV-B 2-mal/Woche	Bis zu 7 Monate	10
Sjövall/1987 [15]	Parallelgruppen (3 Arme)	UV-B (Hände) vs. Placebo- bestrahlung (Hände) vs. UV-B (Hände) plus UV-B plus UV-A (Körper)	8 Wochen	15 gesamt 5 vs. 5 vs. 5
Rosen/1987 [16]	Parallelgruppen und Halbseitenvergleich	1: Orale PUVA vs. Placebo- therapie 2: UV-B vs. Placebo	Maximal 12 Wochen; Abheilung	14 vs. 16
Simons/1997 [17]	Halbseitenvergleich	Bade-PUVA-Therapie (2-mal/Woche) vs. UV-B- Therapie (3-mal/Woche)	6 Wochen (1 Patient 3 Wo- chen)	13
Bayerl/1999 [18]	Parallelgruppen	UV-B (5-mal/Woche) vs. nihil	8	48 (19/24 vs. 17/24)
Nordal/2004 [22]	Unkontrolliert	311-nm-UV-B (2- bis 3-mal/Woche)	Maximal 9 Wo- chen oder bis Abheilung	30 Patienten 16 Handekzem
Sezer/2007 [23]	Halbseitenvergleich	311-nm-UV-B vs. Creme- PUVA	9 Wochen (3- mal/Woche)	15 12/15 ausge- wertet

Tab. 2 Kurzcharakteristik klinischer Studien zur PUVA-Therapie des Handekzems (Auswahl)

Autor/Jahr	Design	Therapie	Behandlungsdauer/Beobachtungszeitraum	Fallzahl (n Patienten)
Grattan/1991 [29]	Halbseitenvergleich	Alkoholische 8- MOP-Lösung vs. UV-A-Monotherapie	8	15 12/15 aus- gewertet
Rosen/1987 [16]	Parallelgruppen und Halbseitenvergleich	1: Orale PUVA vs. Placebothherapie 2: UV-B vs. Placebo	Maximal 12 Wochen; Abheilung	14 vs. 16
Simons/1997 [17]	Halbseitenvergleich	Bade-PUVA-Thera- pie (2-mal/Woche) vs. UV-B-Therapie (3-mal/Woche)	6 Wochen (1 Patient 3 Wochen)	13
Schempp/1997 [36]	Unkontrolliert	Bade-PUVA	25 Bestrahlungen (4-mal/Woche)	28
Coevorden/2004 [28]	Parallelgruppen	Orale PUVA vs. Bade-PUVA	10 Wochen Orale PUVA: 30 Bestrah- lungen (3-mal/Woche) Bade-PUVA 20 Bestrah- lungen (2-mal/Woche)	158
Sezer/2007 [23]	Halbseitenvergleich	311-nm-UV-B vs. Creme-PUVA	9 Wochen (3-mal/ Woche)	15 12/15 aus- gewertet
Stege/1997 [40]	Unkontrolliert	Creme-PUVA	Maximal 40 Behand- lungen (4-mal/Woche)	10

zuvor zitierten Studien keine kompletten Abheilungen beobachtet werden. Im direkten Vergleich zwischen UV-B- und systemischer PUVA-Therapie (■ **Tab. 1,**

2) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der PUVA-Therapie. Auch später wurde die UV-B-Therapie immer wieder mit der systemischen oder lokalen PUVA-Thera-

pie verglichen. Simons berichtete 1997 über den Vergleich zwischen einer UV-B-Therapie und der Bade-PUVA-Therapie: 13 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen. Beide Therapien zeigten eine nur mäßige Effektivität, wobei die Autoren der UV-B-Therapie wegen geringerer Nebenwirkungen den Vorzug gaben [17]. Allerdings scheint der Behandlungszeitraum sehr kurz, und eine fehlende Abheilung der Läsionen innerhalb dieses Zeitraumes ist nicht erstaunlich. Die Effektivität der UV-B-Therapie konnte bei einem größeren Patientenkollektiv mit beruflich bedingtem Handekzem in einer 1999 durchgeführten, kontrollierten und randomisierten Studie nicht eindeutig bewiesen werden. Gründe hierfür können in dem Studiendesign liegen, in dem nicht nur die Effektivität der UV-B-Therapie generell, sondern eines neuartigen tragbaren Behandlungsgerätes untersucht wurde [18]. Die Wirksamkeit eines UV-B-Teilkörperbestrahlungsgerätes haben 1994 auch Sjövall et al. untersucht. In ihrer Studie konnten sie an 26 Patienten zeigen, dass eine UV-B-Therapie unabhängig von einer professionellen Durchführung oder der Selbstanwendung eine hohe Effektivität aufweist [19].

311-nm-UV-B-Therapie

Die Entwicklung und Etablierung der sog. 311-nm-UV-B-Therapie stellt einen Meilenstein in der klinischen Photodermatologie dar. Sehr schnell konnte in klinischen Studien die Effektivität der 311-nm-UV-B-Therapie für die Behandlung der Psoriasis nachgewiesen werden. Allerdings gibt es auch bei dieser Indikation noch offene Fragen, wie z. B. Regime zur Dosissteigerung oder die Notwendigkeit der Erhaltungstherapie, zu klären [20]. Nicht nur die Psoriasis, sondern auch andere entzündliche Dermatosen sprechen sehr gut auf diese Bestrahlungsmodalität an. Besonders die guten therapeutischen Ergebnisse bei der 311-nm-UV-B-Therapie der atopischen Dermatitis [21] ermutigten zur Durchführung klinischer Studien bei entzündlichen palmaren Dermatosen. Die insgesamt geringe Anzahl von Studien mit einer 311-nm-Phototherapie bei Handekzemen im Vergleich zur Psoriasis oder im Vergleich zur Effektivität

vität der PUVA-Therapie hat vermutlich rein praktische Gründe. Über Jahre waren Teilkörperbestrahlungsgeräte, die selektiv im Bereich von 311 nm emittierten, nicht am Markt erhältlich. Nordal [22] hat 2004 eine Studie veröffentlicht, in der verschiedene Formen von entzündlichen, palmar lokalisierten Dermatosen behandelt wurden. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die psoriatische Palmardermatosen aufwiesen, besser auf die Therapie ansprachen als Patienten mit ekzematösen oder pustulösen Hautveränderungen. In einer jüngst erschienenen Publikation konnten die Autoren bei einem Halbseitenvergleich zwischen der 311-nm-UV-B-Therapie und lokaler topischer PUVA-Therapie mit einer 0,1% 8-MOP-Creme für beide Therapiearme eine deutliche Besserung des Hautzustandes, aber keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen [23].

PUVA-Therapie

Die Studienlage zur PUVA-Therapie des Handekzems ist im Vergleich zur 311-nm-UV-B-Therapie ergiebiger. Nach Veröffentlichung der photosensibilisierenden Eigenschaften von Ammi majus durch El Mofty [24] hat die Gabe von Psoralenderivaten einen sensationellen Einzug in die Photodermatologie erlebt. Die PUVA-Therapie ist definiert als Phototherapie, bei der ein Psoralenderivat, meistens 8-MOP, als Photosensibilisator mit einer konsekutiv verabreichten UV-A-Bestrahlung kombiniert wird. Prinzipiell sind verschiedenste Verabreichungsformen des Psoralens möglich. Die systemische PUVA-Therapie basiert auf einer oralen Gabe des Photosensibilisators mit einer im Abstand von ca. 2 h nachfolgenden UV-A-Bestrahlung.

— Prinzipiell ist die systemische PUVA-Therapie gut verträglich.

Allerdings klagen manche Patienten über gastrointestinale Nebenwirkungen. Das größte Problem stellt die systemische Photosensibilisierung der gesamten Haut und der Augen dar. Zum Schutz vor Überexposition sind die Patienten gehalten, nach Bestrahlung konsequent eine zusätzliche UV-Bestrahlung zu meiden und UV-A-

Zusammenfassung · Abstract

Hautarzt 2008 · 59:696–702 DOI 10.1007/s00105-008-1558-3
© Springer Medizin Verlag 2008

H. Stege

Ultravioletttherapie des chronischen Handekzems

Zusammenfassung

Die Therapie des Handekzems wird von der Gabe topischer Glukokortikosteroide dominiert. Beim Versagen einer topischen Therapie ist die UV-Therapie als Mono- oder Kombinationstherapie die beste Second-line-Option. Mit guter Effektivität und relativ geringen Nebenwirkungen lassen sich UV-B- und PUVA-Therapien durchführen. Aufgrund des lokalisierten Charakters der Erkrankung ist eine topische PUVA-Therapie der systemischen PUVA-Therapie vorzuziehen. Unter den topischen Verfahren ist die Creme-PUVA-Therapie mit hoher Effektivität einfach und sicher durchzuführen. Jüngste klinische Unter-

suchungen zeigen die hohe therapeutische Effektivität eines neuen Retinoids, des Alitretinoids, einer 9-cis-Retinsäure. Allerdings kommt es auch bei dieser Therapie nicht zu einer kompletten Abheilung bei allen Patienten. Unter dem Primat einer multimodalen Therapie sollte die UV-Therapie bei nicht ausreichendem Ansprechen der oralen Retinoide als Kombinationstherapie eingesetzt werden.

Schlüsselwörter

UV-Therapie · Creme-PUVA-Therapie · PUVA-Bad-Therapie · 311-nm-UV-B-Therapie · 8-Methoxypsoralen

Ultraviolet therapy in patients with chronic hand eczema

Abstract

Treatment of hand eczema is dominated by the administration of topical glucocorticosteroids. If topical treatment fails, the best second-line option is ultraviolet (UV) therapy alone or as combination therapy. UVB and PUVA (psoralen plus UVA) therapy is effective and has relatively few side effects. Due to the localized nature of the disease, topical PUVA therapy is preferable to systemic PUVA treatment. Among the topical methods, cream PUVA therapy is simple, safe and highly effective. Recent clinical studies have demonstrated the therapeutic efficacy of a new ret-

inoid called alitretinoin, a 9-cis-retinoic acid. However, even this form of treatment does not lead to a complete cure in all patients. Under the primacy of multimodal treatment, UV therapy should be administered as combination therapy if oral retinoids are not sufficiently effective.

Keywords

UV therapy · Cream PUVA therapy · Bath PUVA therapy · Narrow-band UVB therapy · 8-methoxypsoralen

absorbierende Schutzgläser zu tragen [25]. Chronische PUVA-Nebenwirkungen sind neben einem Photoaging und dem Auftreten von PUVA-Freckles das erhöhte Tumorrisiko, das vermutlich nicht nur das Auftreten von epithelialen Neoplasien, sondern auch ein erhöhtes Melanomrisiko beinhaltet [26]. Eine Alternative zur systemischen PUVA-Therapie bieten lokale Applikationsformen. Es lassen sich die topische Applikation einer 8-MOP-haltigen alkoholischen Lösung von der Bade-PUVA-Therapie, einer Behandlung mit einem PUVA-Gel und der in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Creme-PUVA-Therapie unterscheiden.

Systemische PUVA-Therapie

Schon 1978 berichtete Morison [27] über den erfolgreichen Einsatz der systemischen PUVA-Therapie bei der Behandlung von therapierefraktären Palmoplantardermatosen. Diese Untersuchung schloss nicht nur Patienten mit Handekzem ein, sondern auch Psoriatiker und Patienten mit Palmoplantarpustulosen. Rosen hat in der zuvor zitierten Studie die Effektivität der systemischen PUVA-Therapie mit einer UV-B-Therapie verglichen. Die Autoren berichten über eine signifikante Überlegenheit der systemischen PUVA-Therapie im Vergleich zum Behandlungsarm mit UV-B [16].

Die Nachteile einer UV-Behandlung, dies gilt für UV-B- wie auch PUVA-Therapien, sind die relativ häufigen Behandlungsanwendungen, die im Falle einer Krankenhaus- oder Praxisbehandlung für den Patienten mit einer hohen zeitlichen Belastung einhergehen. In einer vergleichenden Studie wurde die Effektivität der oralen PUVA mit einer topischen PUVA-Behandlung, namentlich einer Bade-PUVA-Therapie, verglichen. Die Durchführung der oralen Therapie im Rahmen der Selbstanwendung erschien den Autoren sicherer als die Zubereitung einer Bade-PUVA-Lösung. Bei einer sehr großen Anzahl an Patienten (n=158) wurde gezeigt, dass in beiden Therapiearmen ein sehr gutes klinisches Ansprechen erreicht werden konnte. Kein Therapieverfahren war dem anderen überlegen. Durch die Möglichkeit der Selbstanwendung wurden erhebliche Fahrt- und Behandlungskosten

eingespart sowie krankheits- und therapiebedingte Fehlzeiten reduziert [28]. Trotz dieser Ergebnisse scheinen die Nebenwirkungen der oralen PUVA-Therapie für die Mehrzahl der Untersuchungen so schwerwiegend zu sein, dass alternative Methoden evaluiert wurden.

Topische PUVA-Therapie

Obwohl die alkoholische 8-MOP-Lösung im klinischen Alltag auch für die Behandlung des Handekzems eingesetzt wurde, liegen für diese Therapieform kaum aussagekräftige Studien vor. Grattan et al. [29] zeigten, dass die topische Applikation einer alkoholischen 0,1% 8-MOP-haltigen Lösung im Vergleich zu einer alleinigen UV-A-Therapie keine signifikanten Vorteile bringt, sondern dass beide Therapien die ekzematösen und vesikulären Läsionen reduzieren konnten. Dieses Ergebnis erstaunt aus heutiger Sicht sehr, da sich bei ekzematösen Dermatosen die alleinige niedrig dosierte UV-A-Therapie als weitgehend wirkungslos gezeigt hat. Die Nachteile dieser Therapieform lagen in einer sehr starken und durch das Auftragen der Lösung mittels Watteträger oder Stielkompressen oft inhomogenen Photosensibilisierung. Wirkliche Alternativen zur systemischen PUVA-Therapie sind die PUVA-Bad- oder die Creme-PUVA-Therapie.

PUVA-Bad-Therapie

Schon in den ausgehenden 1970er-Jahren wurde die PUVA-Bad-Therapie vornehmlich in den skandinavischen Ländern etabliert [30, 31]. Als Photosensibilisator wurde in den aus Skandinavien stammenden Studien sehr oft Trioxsalen eingesetzt. In Deutschland fand die PUVA-Bad-Therapie erst relativ spät die ihr zustehende Bedeutung. Die Etablierung oder Neu-etablierung der PUVA-Bad-Therapie in Deutschland folgte auf einen aus der Arbeitsgruppe von Lehmann stammenden Artikel, in dem Indikationen und die praktische Durchführung beschrieben wurden [32]. Vorteile der PUVA-Bad-Therapie gegenüber der oralen PUVA liegen in der semiselektiven Sensibilisierung betroffener Körperareale, einer nur lokalen Photosensibilisierung und einer relativ schnellen Reduktion der Photosensibi-

lisierung innerhalb von 1–2 h [33, 34]. Die erste bei entzündlichen Dermatosen der Hand durchgeführte Studie über den Einsatz der PUVA-Bad-Therapie beschrieb nicht die Therapie des Handekzems, sondern der palmoplantaren Pustulose. In der von Jansén [35] vorgelegten Studie zeigte sich keine Effektivität der PUVA-Bad-Therapie. Die große Effektivität der Bade-PUVA bei chronischen Hand-Fuß-Ekzemen konnte in einer unkontrollierten Studie von Schempp 1997 belegt werden. Bei 93% der Patienten mit einem dyshidrotischen und bei 86% der Patienten mit einem hyperkeratotischen Handekzem kam es zu einem exzellenten oder guten therapeutischen Ergebnis [36]. In einer retrospektiven Analyse der photodermatologischen Abteilung des Massachusetts General Hospitals aller in den Jahren 1994–1998 mit der PUVA-Bad-Therapie behandelten Patienten, die an palmoplantaren Dermatosen leiden, kommen die Autoren auf eine realistische und praxisnahe Wertung der PUVA-Bad-Therapie.

— **Etwa ein Drittel der Patienten zeigt ein gutes Ansprechen, und ca. 40% zeigen einen mäßigen Erfolg.**

Die Therapie ist nützlich im klinischen Alltag, relativ zeitaufwendig, und Patientenführung und Motivation des Patienten sind wichtig [37]. Eine Alternative zur PUVA-Bad-Therapie ist die Anwendung eines hydrophilen 8-MOP-haltigen Gels. Eine Vergleichsstudie zwischen der PUVA-Bad-Therapie und einem PUVA-Gel bei Patienten mit palmoplantaren Dermatosen zeigte für beide Therapieformen ein exzellentes Ansprechen. Aus Gründen der Praktikabilität wurde in dieser Studie der Geltherapie der Vorzug vor der PUVA-Bad-Therapie gegeben [38]. Allerdings zeigen Untersuchungen von Grundmann-Kollmann [39] das sehr hohe phototoxische Potenzial des PUVA-Gels.

Creme-PUVA-Therapie

Die Entwicklung der Creme-PUVA-Therapie erfolgte 1997 aus praktischen Überlegungen heraus. Unter Beibehaltung der Vorteile der PUVA-Bad-Therapie – ausschließlich lokale Photosensibilisierung und fehlende systemische Nebenwir-

Abb. 1 ► Creme-PUVA-Therapie des chronischen Handekzems **a** vor und **b** nach Therapie (34 Behandlungen)



kungen – sollte durch eine vereinfachte Anwendung mit selektiver Photosensibilisierung jedes Körperareal ohne Sensibilisierung unbeeinträchtigter Haut behandelt werden können.

► Die Creme-PUVA-Therapie ist einfach durchzuführen

Diese Voraussetzungen konnten nur durch eine Cremeformulierung erreicht werden. Aufgrund der schlechten Löslichkeit sowohl in Wasser als auch in Öl entschieden wir uns für eine hydrophile Grundlage, aus der das 8-MOP auch freigesetzt werden kann. Zur Vermeidung systemischer Nebenwirkung wurde die 8-MOP-Konzentration gewählt, die sowohl eine lokale phototoxische Reaktion als auch bei einer Ganzkörperapplikation noch keine 8-MOP-Plasmaspiegel erzeugte. Nach zahlreichen Voruntersuchungen konnte eine 0,0006% 8-MOP-haltige Creme identifiziert werden, die diese Voraussetzungen erfüllte. In einer ersten Pilotstudie wurden 10 Patienten mit einem hyperkeratotisch rhagadiformen Hand- oder Fußekzem behandelt. Bei dieser unkontrollierten Studie wiesen 7/10 Patienten eine komplette Remission der Hautveränderungen

auf (▣ **Abb. 1a, b**). Nur 1 Patient sprach auf die Therapie nicht an [40].

Die Creme-PUVA-Therapie erlebte seit 1997 eine rasche und stete Verbreitung und wird zur Behandlung zahlreicher entzündlicher Dermatosen eingesetzt. Petering et al. berichteten 2004 über eine Vergleichsstudie zwischen der Creme-PUVA-Therapie und der UV-A₁-Therapie bei 27 Patienten mit einem dyshidrosiformen Handekzem. In dieser Studie zeigten beide Therapiearme ein hervorragendes therapeutisches Ansprechen, das sich nicht signifikant voneinander unterschied [41]. Aufgrund des erhöhten apparativen Aufwandes bei der UV-A₁-Therapie erscheint die Creme-PUVA-Therapie das einfacher durchzuführende Verfahren zu sein. Auch bei der Behandlung anderer palmoplantarer Dermatosen, wie z. B. der Psoriasis, die manchmal klinische Ähnlichkeiten zu einem Handekzem aufweisen kann, zeigte die Creme-PUVA-Therapie ihre therapeutische Effektivität [42].

Creme-PUVA-Retinoidtherapie

Jüngste klinische Untersuchungen zeigen die hohe therapeutische Effektivität eines neuen Retinoids, des Alitretinoids,

einer 9-cis-Retinsäure [45, 46]. Allerdings kommt es auch bei dieser Therapie nicht zu einer kompletten Abheilung bei allen Patienten. Unter dem Primat einer multimodalen Therapie sollte die UV-Therapie bei nicht ausreichendem Ansprechen der oralen Retinoide als Kombinationstherapie eingesetzt werden. Klinische Studien sind erforderlich, damit der therapeutische Effekt einer vorzugsweise Creme-PUVA-Retinoidtherapie kontrolliert gesichert werden kann.

Fazit für die Praxis

Die Therapie des Handekzems wird von der Gabe topischer Glukokortikosteroide dominiert [43]. Beim Versagen einer topischen Therapie ist die UV-Therapie als Mono- oder Kombinationstherapie die beste Second-line-Option. Mit guter Effektivität und relativ geringen Nebenwirkungen lassen sich UV-B- und PUVA-Therapien durchführen. Aufgrund des lokalisierten Charakters der Erkrankung ist eine topische PUVA-Therapie der systemischen PUVA-Therapie vorzuziehen. Das Photokarzinogeneserisiko für die topische PUVA-Therapie scheint im Vergleich zur systemischen Form erheb-

lich niedriger zu sein [44]. Unter den topischen Verfahren ist die Creme-PUVA-Therapie mit hoher Effektivität einfach und sicher durchzuführen. Das phototoxische Potenzial der Creme-PUVA-Therapie ist deutlich geringer als bei der Bade-PUVA-Therapie. Dieser scheinbare Nachteil erweist sich in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil als vorteilhaft, da es seltener zu UV-Überexpositionen kommen kann.

Korrespondenzadresse

PD Dr. H. Stege

Hautklinik, Klinikum Lippe-Lemgo
Rintelner Straße 85, 32657 Lemgo
helger.stege@klinikum-lippe.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Meding B, Jarvholm B (2002) Hand eczema in Swedish adults – changes in prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol* 118: 719–723
- Diepgen TL, Svensson A, Coenraads PJ (2005) Therapie von Handekzemen – was können wir von publizierten klinischen Studien lernen? *Hautarzt* 56: 224–231
- Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A et al. (2002) Overview of studies of treatment of hand eczema – the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 151: 446–451
- Fairris GM, Mack DP, Rowell NR (1984) Superficial X-ray therapy in the treatment of constitutional eczema of the hands. *Br J Dermatol* 111: 445–449
- Lindlöf B, Wrangsjö K, Lidén S (1987) A double-blind study of Grenz ray therapy in chronic eczema of the hands. *Br J Dermatol* 117: 77–80
- Fairris GM, Jones DH, Mack DP, Rowell NR (1985) Conventional superficial X-ray versus Grenz ray therapy in the treatment of constitutional eczema of the hands. *Br J Dermatol* 112: 339–342
- Jesionek A (1900) Bericht über die Verhandlungen der 71. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte zu München. *Arch Dermatol Res* 51: 137–159; <http://www.springerlink.com/content/e0n1659v4151967x/>
- Odia S, Vocks E, Radoski J, Ring J (1996) Successful treatment of dyshidrotic hand eczema using tap water iontophoresis with pulsed direct current. *Acta Derm Venereol* 76: 472–474
- Wollina U, Uhlemann C, Elstermann D et al. (1998) Therapie der Hyperhidrosis mittels Leitungswasseriontophorese – Positive Effekte auf Abheilungszeit und Rezidivfreiheit bei Hand-Fuß-Ekzemen. *Hautarzt* 49: 109–113
- Wucherpfenning V. (1928) Pathologische Lichtüberempfindlichkeit in qualitativer und quantitativer Hinsicht, nebst Untersuchungen zur Pathogenese der Lichtquaddel. *Arch Dermatol Res* 156: 520–544; <http://www.springerlink.com/content/p508211q7235n703/>
- Haniszkó J, Suskind RR (1963) The effect of ultraviolet radiation on experimental cutaneous sensitization in guinea pigs. *J Invest Dermatol* 40: 183–191
- Morison WL, Parrish JA, Woehler ME, Bloch KJ (1981) The influence of ultraviolet radiation on allergic contact dermatitis in the guinea-pig. I. UVB radiation. *Br J Dermatol* 104: 161–164
- Austad J, Mørk NJ (1982) Effects of short-wave ultraviolet light (UVB) on delayed hypersensitivity in the guinea pig. *Acta Derm Venereol* 62: 133–136
- Mørk NJ, Austad J (1983) Short-wave ultraviolet light (UVB) treatment of allergic contact dermatitis of the hands. *Acta Derm Venereol* 63(1): 87–89
- Sjovall P, Christensen OB (1987) Local and systemic effect of UVB irradiation in patients with chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 67: 538–541
- Rosen K, Mobacken H, Swanbeck G (1987) Chronic eczematous dermatitis of the hands: a comparison of PUVA and UVB treatment. *Acta Derm Venereol* 67: 48–54
- Simons JR, Bohnen IJ, van der Valk PG (1997) A left-right comparison of UVB phototherapy and topical photochemotherapy in bilateral chronic hand dermatitis after 6 weeks' treatment. *Clin Exp Dermatol* 22: 7–10
- Bayerl C, Garbea A, Peiler D et al. (1999) Pilotstudie zur Therapie des beruflich bedingten Handekzems mit einer neuen tragbaren UVB-Bestrahlungseinheit. *Akt Dermatol* 25: 302–305
- Sjovall P, Christensen OB (1994) Treatment of chronic hand eczema with UV-B Handylux in the clinic and at home. *Contact Dermatitis* 31: 5–8
- Boztepe G, Akinci H, Sahin S et al. (2006) In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: is it time to quit 20% increments? *J Am Acad Dermatol* 55: 269–271
- George SA, Bilsland DJ, Johnson BE, Ferguson J (1993) Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 128: 49–56
- Nordal EJ, Christensen OB (2004) Treatment of chronic hand dermatoses with UVB-TL01. *Acta Derm Venereol* 84: 302–304
- Sezer E, Etikan I (2007) Local narrowband UVB phototherapy vs. local PUVA in the treatment of chronic hand eczema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 23: 10–14
- El Mofty AM (1952) Further study on treatment of leucoderma with Ammi mafus linn. *J Egypt Med Assoc* 35: 1–2
- Deleu H, Roelands R (1990) Protecting the eye from ultraviolet A radiation during photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 7: 233–236
- Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH (1997) Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 10(336): 1041–1045
- Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB (1978) Oral methoxsalen photochemotherapy of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Br J Dermatol* 99: 293–302
- Van Coevorden AM, Kamphof WG, van Sonderen E et al. (2004) 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* 140: 1463–1466
- Grattan CEH, Carmichael AJ, Shuttleworth GJ, Foulds IS (1991) Comparison of topical PUVA with UVA for chronic vesicular hand eczema. *Acta Derm Venereol* 71: 118–122
- Michaëlsson G, Norén P, Vahlquist A (1978) Combined therapy with oral retinoid and PUVA baths in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 99: 221–222
- Hannuksela M, Karvonen J (1978) Trioxsalen bath plus UVA effective and safe in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 99: 703–707
- Kerscher M, Lehmann P, Plewig G (1994) PUVA-Bad-Therapie – Indikationen und praktische Durchführung. *Hautarzt* 45: 526–528
- Neumann NJ, Ruzicka T, Lehmann P, Kerscher M (1997) Rapid decrease of phototoxicity after PUVA bath therapy with 8-methoxypsoralen. *Arch Dermatol* 132: 1394
- Schempp CM, Schopf E, Simon JC (1996) Phototesting in bath-PUVA: marked reduction of 8-methoxypsoralen (8-MOP) activity within one hour after an 8-MOP bath. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 12: 100–102
- Jansén CT, Malmiharju T (1981) Inefficacy of topical methoxalen plus UVA for palmoplantar pustulosis. *Acta Derm Venereol* 61: 354–356
- Schempp CM, Müller H, Czech W et al. (1997) Treatment of chronic palmoplantar eczema with local bath-PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol* 36: 733–737
- Taylor CR, Baron ED (1999) Hand and foot PUVA soaks: an audit of the Massachusetts General Hospital's experience from 1994 to 1998. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 15: 188–192
- Schiener R, Gottlöber P, Müller B et al. (2005) PUVA-gel vs. PUVA-bath therapy for severe recalcitrant palmoplantar dermatoses. A randomized, single-blinded prospective study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 21: 62–67
- Grundmann-Kollmann M, Leiter U, Behrens S et al. (1999) The time course of phototoxicity of topical PUVA: 8-methoxypsoralen cream-PUVA vs. 8-methoxypsoralen gel-PUVA. *Br J Dermatol* 140: 988–990
- Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Krutmann J (1997) Creme-PUVA-Photochemotherapie. *Hautarzt* 48: 89–93
- Petering H, Breuer C, Herbst R et al. (2004) Comparison of localized high-dose UVA1 irradiation versus topical cream psoralen-UVA for treatment of chronic vesicular dyshidrotic eczema. *J Am Acad Dermatol* 50: 68–72
- Neumann NJ, Palmke N, Korpusik D et al. (2006) Treatment of palmoplantar psoriasis with monochromatic excimer light (308-nm) versus cream PUVA. *Acta Derm Venereol* 86: 22–24
- Veien NK, Menné T (2003) Treatment of hand eczema. *Skin Therapy Lett* 8: 4–7
- Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E et al. (1999) Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 141: 497–501
- Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D et al. (2004) 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* 140: 1453–1459
- Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB et al. (2008) 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, multicenter trial. *Br J Dermatol* 158: 808–817