



Leitlinien

DOI: 10.1111/ddg.12510

English online version on Wiley Online Library

Leitlinie für die Diagnose, Prävention und Behandlung des Handekzems – Kurzversion

Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema – short version

Thomas L. Diepgen¹, Klaus E. Andersen², Oliver Chosidow³, Peter Jan Coenraads⁴, Peter Elsner⁵, John English⁶, Manigé Fartasch⁷, Ana Gimenez-Arnau⁸, Rosemary Nixon⁹, Denis Sasseville¹⁰, Tove Agner¹¹

(1) Abteilung Klinische Sozialmedizin, Arbeits- und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

(2) Abteilung für Dermatologie, University of Southern Denmark, Dänemark

(3) APHP Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil, Frankreich

(4) Occupational and Environmental Dermatology Unit, State University Hospital, Groningen, Niederlande

(5) Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

(6) Department of Dermatology, University of Nottingham, United Kingdom

(7) Abteilung für klinische und experimentelle Berufsdermatologie, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV), Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), Bochum, Deutschland

(8) Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Spanien

(9) Occupational Dermatological Research & Education Center, Victoria, Australien

(10) Royal Victoria Hospital, Montreal, Kanada

(11) University of Copenhagen, Department of Dermatology D, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Dänemark

Voraussichtliche Gültigkeit der Leitlinie: Dezember 2017.

Zusammenfassung

Die Leitlinie gibt evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen zum Management von Handekzemen. Sie berücksichtigt einen systematischen Cochrane-Review „Intervention for hand eczema“, der auf einer systematischen Literatursuche (einschließlich Handsuche) basiert. Zusätzlich zu den evidenz- und konsensbasierten Empfehlungen zur Therapie von Handekzemen (HE) werden auch überwiegend konsensbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Prävention (primäre und sekundäre Prävention) gegeben. Die Therapieempfehlungen umfassen nichtmedikamentöse, topische, physikalische und systemische Behandlungsmöglichkeiten.

Topische Glukokortikosteroide sind Therapie der ersten Wahl, jedoch wird eine Anwendung über einen Zeitraum länger als sechs Wochen nur in Ausnahmefällen und unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle empfohlen. Alitretinoin wird als Therapie der zweiten Wahl (nach topischen Glukokortikosteroiden) für Patienten mit schweren chronischen Handekzemen empfohlen. Für andere systemische Therapieverfahren fehlen derzeit randomisierte klinische Studien (RCTs). Ein direkter Therapievergleich der unterschiedlichen systemischen Medikamente in RCTs wird gefordert.

Die Leitlinie wurde von einer Arbeitsgruppe der European Contact Dermatitis Society (ESCD) in einem öffentlichen Prozess mit dem Ziel entwickelt, aufgrund des derzeitigen Erkenntnistandes evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen zu geben. Die Konsenskonferenzen wurden von einer professionellen Moderatorin der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der medizinischen Wissenschaften) geleitet.

Eine finanzielle Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie erfolgte nicht. Die Leitlinie ist bis Dezember 2017 gültig.

Summary

The guidelines aim to provide advice on the management of hand eczema (HE), using an evidence- and consensus-based approach. The guidelines consider a systematic Cochrane review on interventions for HE, which is based on a systematic search of the published literature (including hand-searching). In addition to the evidence- and consensus-based recommendation on the treatment of HE, the guidelines cover mainly consensus-based diagnostic aspects and preventive measures (primary and secondary prevention). Treatment recommendations include non-pharmacological interventions, topical, physical and systemic treatments. Topical corticosteroids are recommended as first line treatment in the management of HE, however continuous long-term treatment beyond six weeks only when necessary and under careful medical supervision. Alitretinoin is recommended as a second line treatment (relative to

topical corticosteroids) for patients with severe chronic HE. Randomized control trials (RCT) are missing for other used systemic treatments and comparison of systemic drugs in “head-to-head” RCTs are needed.

The guidelines development group is a working group of the European Society of Contact Dermatitis (ESCD) and has carefully tried to reconcile opposite views, define current optimal practice and provide specific recommendations, and meetings have been chaired by a professional moderator of the AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; Association of the Scientific Medical Societies in Germany).

No financial support was given by any medical company. The guidelines are expected to be valid until December 2017 at the latest.

Einleitung und Methoden

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist eine evidenz- und konsensbasierte Handlungsempfehlung für die Klassifikation, Diagnose, Prävention und Therapie des Handekzems (HE). Diese wurde von einer Arbeitsgruppe der *European Society of Contact Dermatitis* (ESCD) erarbeitet. Während der Arbeit an der Leitlinie stand den per E-Mail informierten ESCD-Mitgliedern zwischen den verschiedenen Konsensuskonferenzen ein Entwurf des erarbeiteten Manuskripts online auf der ESCD-Website für Kommentare zur Verfügung. Die Leitlinie wurde vom ESCD-Vorstand konsentiert.

Die Leitlinie berücksichtigt die aktuelle Version eines systematischen Cochrane-Reviews zur Intervention beim HE [1], der auf einer systematischen Recherche der bislang zum Thema erschienenen Publikationen basiert [1]. Die methodische Qualität wurde unter Verwendung des “Risk of Bias-Tool” der Cochrane-Collaboration bewertet. Die Qualität der Evidenz wird bewertet als: 1 = hoch (randomisierte kontrollierte Studie guter Qualität), 2 = moderat (randomisierte kontrollierte Studie mit methodischen Limitierungen, z.B. keine Beschreibung einer Verblindung), 3 = niedrig/sehr niedrig (randomisierte kontrollierte Studie mit ernst methodischen Fehlern). Falls sich keine Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ableiten ließ, ist dies im Text explizit erwähnt. Die jeweils formulierten Empfehlungen wurden graduell bewertet als „stark“, „schwach“ oder „offen“, wobei „offen“ ein hohes Maß an Unsicherheit bedeutet (Tabelle 1).

Tabelle 1 Empfehlungsgrade.

Syntax	Empfehlungsgrad	Symbol
“wir empfehlen”	stark	A
“wir schlagen vor”	schwach	B
“kann erwogen werden”	offen	o

Die Grad der Empfehlungen spiegelt nicht nur die Qualität der Evidenz wieder, sondern berücksichtigt auch die Bewertung der Experten in Bezug auf folgende Faktoren: Relevanz der Studienergebnisse und Größenordnung der Effekte, Nutzen-Risiko-Verhältnis, Bedeutung der Evidenz für die Zielpopulation, ethische, rechtliche und ökonomische Erwägungen. Falls relevante Gesundheitsfragen nicht aus der Evidenzbeurteilung des Systematischen Reviews beantwortet werden konnten, entschied sich die Arbeitsgruppe für die Formulierung von Empfehlungen auf der Basis von Expertenmeinungen, um dennoch Empfehlungen für die Zielgruppe geben zu können. Diese werden als “konsensbasierte Empfehlung” gekennzeichnet. Analog den evidenzbasierten Empfehlungen wurden auch konsensbasierte Empfehlungen diskutiert, graduell bewertet und einem formalen Konsensprozess unterzogen, um Verzerrungen (Bias) zu reduzieren.

Alle Empfehlungen wurden in einem formalen Konsensprozess unter der Moderation einer externen unabhängigen Moderatorin diskutiert und anschließend in einem Abstimmungsprozess konsentiert (Nominal Group Technique). Dabei konnten divergierende Meinungen geäußert werden, Minderheitsvoten waren möglich. Die Stärke des Konsens wurde wie folgt bewertet: 75 %–95 % Übereinstimmung gilt als Konsens, >95% als starker Konsens.

Terminologie und Klassifikation

- ▶ Bisher fehlt eine allgemein akzeptierte, Evidenzbasierte Klassifikation des HE, so dass derzeit kein spezieller Klassifikationsvorschlag favorisiert werden kann. Dennoch empfehlen wir für Forschung und klinische Studien die Anwendung eines Klassifikationssystems für HE. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad A).*

Die Begriffe *Ekzem* und *Dermatitis* werden synonym verwendet. Als *akutes und subakutes HE* werden Ekzeme der

Hände definiert, die weniger als drei Monate andauern und nicht öfter als einmal jährlich auftreten. Als *chronisches HE* werden Handekzeme bezeichnet, die länger als drei Monate andauern oder mindestens zweimal pro Jahr rezidivieren.

Diagnose, diagnostisches Vorgehen und Untersuchung

- ▶ Wir empfehlen eine sorgfältige Anamneseerhebung und die klinische Stuserhebung der Lokalisation und Morphologie der ekzematösen Läsionen. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad A).*
- ▶ Wir empfehlen die Durchführung einer Epikutantestung bei allen Patienten mit HE von mehr als drei Monaten Dauer und/oder rezidivierendem Verlauf, um die Rolle möglicher Kontaktallergene abzuklären. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad A).*
- ▶ Wir empfehlen die Durchführung der Epikutantestung mit der Standardreihe sowie weiterer ausgewählter Testreihen/Allergene in Abhängigkeit der erhobenen Exposition. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad A).*

Prävention

- ▶ Wir empfehlen Maßnahmen der Primärprävention, um die Inzidenz des HE zu senken. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad A).*
- ▶ Wir schlagen Maßnahmen der sekundären Präventionsstrategien vor, sobald sich minimale Läsionen an den Händen manifestieren. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad B).*

- ▶ Aufklärung über und Training von Hautschutzmaßnahmen sind wichtiger Bestandteil der Sekundärprävention, da sie Betroffene zur richtigen Anwendung von Hautschutzmaßnahmen motivieren und das Gesundheitsbewusstsein und die Eigenverantwortlichkeit bei den Betroffenen stärken. Daher schlagen wir die Entwicklung entsprechender Programme für Hochrisikogruppen wie Friseure, Gesundheitsberufe, Metallarbeiter etc. vor. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad B).*

Behandlung

- ▶ Wir empfehlen die schnelle und konsequente Therapie des akuten HE, um die Entwicklung eines chronischen HE so zu vermeiden. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad A) [2].*
- ▶ Wir empfehlen die Identifikation und Vermeidung ursächlicher exogener Faktoren. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad A).*
- ▶ Wir empfehlen die Anwendung von Hautpflegeprodukten bei allen HE-Patienten *Evidenzgrad 2 (moderate Qualität)* (Grad A) [1–4]. Die Wahl des geeigneten Hautpflegeprodukts sollte auf die individuelle Exposition und den jeweiligen Hautzustand abgestimmt werden. *Starke konsensbasierte Empfehlung*
- ▶ Die Evidenz aus klinischen Studien ist nicht ausreichend, um bestimmte Hautpflegeprodukte zu empfehlen. *Starke konsensbasierte Empfehlung.*

Es gibt verschiedene Therapieoptionen für das chronische HE (Tabelle 2).

Tabelle 2 Behandlungsmöglichkeiten bei chronischem HE.

Hautschutzprogramm	Topische Therapie	Systemische Therapie in alphabetischer Reihenfolge	Physikalische Therapie
▶ Patientenschulung	▶ Pflegemittel	▶ Acitretin	▶ UVB
▶ Vermeidung und Substitution	▶ Topische Steroide	▶ Alitretinoin	▶ PUVA
▶ Protektion	▶ Topische Kalzineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus)	▶ Azathioprin	
	▶ <i>Andere topische Therapiemöglichkeiten</i> (Iontophorese, Teer, Kaliumpermanganat, Aluminiumazetat)	▶ Ciclosporin	
		▶ Kortikosteroide	
		▶ Methotrexat	

Nicht-pharmakologische Interventionen

Allen Patienten wird eine Veränderung des Lebensstils und ihrer Gewohnheiten mit dem Ziel empfohlen, dass identifizierte Allergene und Irritantien vermieden und wenn möglich durch andere Stoffe ersetzt werden [5], dass Hautschutzmaßnahmen konsequent angewandt und Feuchtarbeiten und mechanische Irritationen vermieden werden (Tabelle 3). Falls eine berufliche Exposition als ursächlich für das HE angesehen wird, sind solche Fälle den zuständigen Behörden zu melden (Hautarztbericht oder ggf. BK-Anzeige in Deutschland).

Pflegemittel

Obwohl Hautpflegemittel häufig angewandt und von Ärzten empfohlen werden, ist die Evidenz ihrer Wirksamkeit nach den Ergebnissen eines systematischen Cochrane Reviews nicht sehr gut belegt [6] und hängt stark von den Inhaltsstoffen des spezifischen Produkts ab. Eine Vielzahl von Produkten steht zur Verfügung, und Begriffe wie Pflegemittel, Feuchtigkeitscreme, Lotion, Hautpflegemittel oder Hautschutzcreme werden oft synonym verwendet. Hautpflegemittel mit einem hohen Lipidanteil beschleunigen nach experimenteller Hautirritation den Heilungsprozess [8]. Hautpflegemittel inkl. Feuchtigkeitscremes können die Barrierefunktion der Haut verbessern. Insgesamt wird aber die aus klinischen Studien abzuleitende Evidenz bezüglich des Effekts von Hautpflegemitteln für zu schwach gehalten, um Empfehlungen für spezifische Produkte zu geben. Es besteht die Gefahr, dass durch die Anwendung von Hautpflegemitteln Allergene und Irritantien leichter in die Haut penetrieren können, insbesondere wenn diese während der Arbeitszeit angewandt werden [8, 9].

Topische Kortikosteroide

- ▶ Topische Kortikosteroide spielen eine wichtige Rolle bei der Therapie des HE, ihre Wirksamkeit ist evidenzbasiert. *Evidenzniveau 1 (hohe Qualität)* [1]. Wir empfehlen topische Kortikosteroide als First-line-Therapie des HE. *Starke konsensbasierte Empfehlung. (Grad A)*.
- ▶ Topische Kortikosteroide wirken schnell und sehr effektiv, sie interferieren aber mit den Reparaturmechanismen des Stratum corneum, verursachen Hautatrophie und haben negative Effekte im Langzeitmanagement. *Evidenzniveau 1 (hohe Qualität)*.
- ▶ Die Entwicklung von Nebenwirkungen ist abhängig von ihrer Wirkstärke (Potenz), der angewandten Menge, Behandlungsdauer und -frequenz und Körperlokalisation. *Starkes, konsensbasiertes Statement*.
- ▶ Wir empfehlen daher eine kontinuierliche Therapie mit topischen Kortikosteroiden über eine Dauer von mehr als sechs Wochen hinaus nur unter strenger Indikationsstellung und sorgfältiger ärztlicher Beobachtung fortzusetzen. *Starke konsensbasierte Empfehlung. (Grad A)*.
- ▶ Die Wirksamkeit einer intermittierenden Anwendung im Langzeitmanagement als Erhaltungstherapie ist mittelmäßig evidenzbelegt. *Evidenzniveau 2 (moderate Qualität)* [1, 10].

Topische Kortikosteroide sind in der Akuttherapie sehr effektiv, verzögern aber die Reparaturmechanismen des Stratum corneum [11], können Hautatrophien verursachen und beeinflussen die Langzeitheilung negativ. Die einmal tägliche

Tabelle 3 Hautschutzprogramm, basierend auf klinischen und experimentellen Studiendaten (nach [7]).

▶ Bei Feuchtarbeiten sollten Handschuhe getragen werden.
▶ Schutzhandschuhe sollten so oft wie nötig und so kurz wie möglich getragen werden.
▶ Schutzhandschuhe sollten sauber, intakt und auf der Innenseite trocken sein.
▶ Bei Tragedauern >10 min sollten Baumwollhandschuhe unter den Schutzhandschuhen getragen werden.
▶ Die Hände sollten mit lauwarmem, nicht mit heißem Wasser gewaschen und danach gründlich abgespült und abgetrocknet werden.
▶ Anstatt des Händewaschens mit einer Seife sollte eine alkoholische Händedesinfektion erfolgen, wenn die Hände nicht sichtbar verschmutzt sind.
▶ Fingerringe sollten bei der Arbeit nicht getragen werden.
▶ Während des Arbeitstages und besonders zu Arbeitsende und vor dem Zubettgehen sollten Hautpflegemittel angewendet werden, ggf. in Form einer leichteren Lotion während des Tages und eines fetthaltigeren, parfümfreien Hautpflegemittels vor dem Zubettgehen.
▶ Hautpflegemittel sollten auf der gesamten Handoberfläche inkl. Interdigitalfalten, Fingerspitzen und Handrücken verteilt werden.
▶ Bei Hausarbeiten ist Vorsicht geboten. Zum Geschirrspülen sollten Schutzhandschuhe und bei Kälte isolierende Handschuhe getragen werden.

topische Anwendung ist ausreichend und evtl. sogar der zweimal täglichen Anwendung überlegen. Ihre Wirksamkeit beim irritativen Kontaktekzem (ICD) ist in experimentellen Versuchen gering oder nicht belegt.

Die Evidenz der Wirksamkeit einer intermittierenden Langzeittherapie mit Mometasonfuroatcreme bei HE ist in klinischen Studien belegt [10]; das Rezidivrisiko wird durch die Anwendung eines hochpotenten Kortikosteroids (Clobetasolpropionat) im Vergleich mit einem mittelpotenten Präparat reduziert.

Die unerwünschten Nebenwirkungen topischer Kortikosteroide umfassen kutane Nebenwirkungen (Hautatrophie), Tachyphylaxie (theoretisch) und Nebennierenrindensuppression nach systemischer Aufnahme (sehr selten). Über das Auftreten von Hautatrophien als Folge der topischen Anwendung ist berichtet worden und sollte daher besonders bei der Langzeittherapie bedacht werden [11]. Unter Therapie mit topischen Kortikosteroide kann ein Exsikkationsekzem (Eczema craquelée) auftreten. Ein allergisches Kontaktekzem verursacht durch topische Kortikosteroide ist nicht selten und sollte immer dann in Betracht gezogen werden, wenn ein HE auf die Therapie nicht anspricht [12].

Vereinzelte Berichte darüber, dass eine intermittierende Anwendung von topischen Kortikosteroiden das Nebenwirkungsrisiko reduziert, sind derzeit noch nicht wissenschaftlich belegt. Klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass die alternierende oder kombinierte Anwendung topischer Kortikosteroide mit einem topischen Kalzineurininhibitor das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert, allerdings fehlen hierzu bislang randomisierte klinische Studien und die Langzeitsicherheit dieser Therapiestrategie ist nicht bekannt.

Topische Kalzineurininhibitoren

- ▶ Der Einsatz topischer Kalzineurininhibitoren kann bei Patienten erwogen werden, die eine Langzeittherapie benötigen, obwohl die Evidenz aus klinischen Studien bezüglich ihrer Effektivität begrenzt ist. *Evidenzniveau 2 (moderate Qualität). Starke konsensbasierte Empfehlung. (Grad A).* Arzt und Patient müssen wissen, dass es sich hierbei – außer bei atopischem HE – um eine Verschreibung außerhalb der zugelassenen Indikation (off-label use) handelt.
- ▶ Die topischen Kalzineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus sind für die Behandlung des atopischen Ekzems zugelassen, falls topische Kortikosteroide nicht ausreichend wirksam sind oder nicht vertragen werden. Es konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus ebenso wirksam wie Mometasonfuroat ist, während Pimecrolimus einem schwach wirksamen topischen Kortikosteroid nicht unterlegen zu sein scheint [13, 14].

Physikalische Therapie

Phototherapie

- ▶ Treten bei erwachsenen Patienten trotz First-line-Therapie mit topischen Kortikosteroiden chronisch-rezidivierende HE auf, schlagen wir die Durchführung einer Phototherapie der Hände vor. *Evidenzniveau 2 (moderate Qualität). Starke konsensbasierte Empfehlung. (Grad B).*
- ▶ Die Langzeitanwendung der Phototherapie kann das Risiko kutaner Malignome erhöhen [15]. *Starke, konsensbasiertes Statement.*

Klinische Studien mit allerdings kleiner Fallzahl belegen eine Besserung des chronischen HE durch UVB-Phototherapie innerhalb von 10 Wochen [16]. Dabei zeigte sich die PUVA-Therapie in einigen, aber nicht in allen Studien als überlegen.

Eine Therapie mit Grenzstrahlen wird in einigen Ländern angewandt, jedoch sind die Langzeit-Nebenwirkungen dieser Behandlung inkl. der Entwicklung kutaner Malignome erheblich, so dass eine solche Behandlung nach Nutzen-Risiko-Abwägung von uns nicht empfohlen werden kann.

Systemische Therapie

- ▶ *Alitretinoin* hat eine starke Evidenzbasierung für die systemische Therapie des chronischen HE und ist zugelassen für die Behandlung des schweren, chronischen HE, das nicht oder nur unzureichend auf topische Kortikosteroide anspricht. Kontrazeptive Maßnahmen sind bei der Therapie mit Alitretinoin notwendig. *(Evidenzniveau 1, hohe Qualität).* Wir empfehlen Alitretinoin als Therapiealternative (second-line treatment) in Bezug auf topische Kortikosteroide für Patienten mit schwerem chronischen HE. *Konsensbasierte Empfehlung (Grad A).*
- ▶ *Systemische Kortikosteroide* können als effektive symptomatische Therapie bei akutem HE oder akuten Schüben eines chronischen HE eingesetzt werden; aufgrund der potentiell ernsthaften Nebenwirkungen wird aber von der Langzeitanwendung abgeraten. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad A).*
- ▶ Die Evidenzbasis für die Wirksamkeit einer Systemtherapie des HE mit *Ciclosporin* ist moderat. *Evidenzniveau 2 (moderat; kein Vorteil im vgl. zu first-line Therapie).* Ciclosporin kann für Patienten erwogen werden, die eine Langzeittherapie brauchen, und bei denen die Therapie der ersten

und zweiten Wahl nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert ist. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad 0)*. Arzt und Patient müssen wissen, dass es sich hierbei – außer bei atopischem HE – um eine Verschreibung außerhalb der zugelassenen Indikation (off-label use) handelt.

- ▶ Wir konnten keine Evidenz für die Wirksamkeit einer Systemtherapie des HE mit *Azathioprin* finden, obwohl Azathioprin seit vielen Jahren traditionell für diese Indikation verordnet wird. Der Einsatz von Azathioprin kann insbesondere bei atopischem HE für Patienten erwogen werden, die eine Langzeittherapie brauchen, und bei denen die Therapie der ersten und zweiten Wahl nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert ist. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad 0)*. Arzt und Patient müssen wissen, dass es sich hierbei um eine Verschreibung außerhalb der zugelassenen Indikation (off-label use) handelt.
- ▶ Wir konnten keine Evidenz für die Wirksamkeit einer Systemtherapie des HE mit *Methotrexat* finden, obwohl Methotrexat seit vielen Jahren traditionell für diese Indikation verordnet wird. Der Einsatz von Methotrexat kann für Patienten erwogen werden, die eine Langzeittherapie brauchen, und bei denen die Therapie der ersten und zweiten Wahl nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert ist. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad 0)*. Arzt und Patient müssen wissen, dass es sich hierbei um eine Verschreibung außerhalb der zugelassenen Indikation (off-label use) handelt.
- ▶ Die Evidenzbasis für die Wirksamkeit einer Systemtherapie des HE mit *Acitretin* ist niedrig / sehr niedrig. *Evidenzniveau 3 (niedrige Qualität, nur untersucht bei hyperkeratotischem Palmarekzem)*. Acitretin kann bei hyperkeratotischem Palmarekzem für Patienten erwogen werden, die eine Langzeittherapie brauchen, und bei denen die Therapie der ersten und zweiten Wahl nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert ist. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad 0)*. Arzt und Patient müssen wissen, dass es sich hierbei um eine Verschreibung außerhalb der zugelassenen Indikation (off-label use) handelt.
- ▶ Wir konnten keine Evidenz für die Wirksamkeit einer Therapie des HE mit *Antihistaminika* finden. Wir können systemische Antihistaminika daher nicht für die Therapie des HE empfehlen. *Starke konsensbasierte Empfehlung (Grad A)*.

Die am häufigsten eingesetzten Systemtherapien bei HE sind in Tabelle 4 zusammengefasst [17–24].

Systemische Kortikosteroide

Systemische Kortikosteroide können für die kurzzeitige Akuttherapie des schweren HE eingesetzt werden (im Allgemeinen für maximal drei Wochen). Systemische Kortikosteroide sind nicht geeignet für die Langzeittherapie des chronischen HE, da dieser Einsatz zu bekannten Langzeitnebenwirkungen wie Osteoporose, Osteonekrose, Glaukom, Katarakt, Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse, Hyperglykämie, Bluthochdruck und Immunsuppression führen kann.

Alitretinoin

Alitretinoin ist zugelassen für die Behandlung des schweren chronischen HE, wenn dieses nicht oder nur unzureichend auf topische Kortikosteroide anspricht. Alitretinoin ist ein Agonist beider Formen des Retinoidrezeptors (RAR und RXR). Der exakte Wirkmechanismus ist unbekannt; man geht von einer immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Wirkung aus. Sein Sicherheitsprofil entspricht dem der Retinoide, wobei Schleimhauttrockenheit etwas seltener als bei anderen Retinoiden aufzutreten scheint auch wenn hierzu keine vergleichende Studie mit anderen Retinoiden durchgeführt worden ist. Die Behandlung sollte beendet werden, falls nach drei Monaten kein Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden kann. Von insgesamt 1032 Patienten mit schwerem refraktärem HE waren in der randomisiert mit Alitretinoin 30 mg behandelten Patientengruppe 48% nach 12–24 Wochen fast oder vollständig abgeheilt verglichen mit 17% in der Placebogruppe [23]. Die häufigste Nebenwirkung waren Kopfschmerzen, die bei 11 % bzw. 20 % der Patienten mit Tagesdosen von 10 bzw. 30 mg im Vergleich zu 6 % in der Placebogruppe auftraten. Über Therapieerfolge unter intermittierender Langzeittherapie ist berichtet worden [25]. Alitretinoin führt zu einem Anstieg des Plasmacholesterinspiegels und der Triglyzeride und einem Abfall der Schilddrüsenfunktionsparameter. Diese Parameter müssen während einer Therapie überwacht werden. Das Langzeitgesundheitsrisiko von Patienten, bei denen es unter (wiederholter) Therapie mit Alitretinoin zu einem Anstieg von Cholesterin- und Triglyzeridspiegeln kommt, ist nicht bekannt und muss berücksichtigt werden. Wie alle Retinsäurederivate wirkt Alitretinoin teratogen. Bei Patientinnen in gebärfähigem Alter ist daher eine sichere Kontrazeption einen Monat vor Therapiebeginn, während der Therapie und einen Monat nach Therapieende zwingend.

Acitretin

Acitretin ist derzeit für die Therapie des HE nicht zugelassen. Es gibt wenige Daten zu dessen Wirksamkeit. In einer kleinen, offenen Studie, in die 29 Patienten mit hyperkeratotischem

Tabelle 4 Systemische Behandlungsmöglichkeiten bei chronischem HE. (in alphabetischer Reihenfolge).

Systemische Behandlung mit	Evidenz-niveau	Empfehlungs-grad	Zugelassen für HE	Vorteile (Pro)	Nachteile (Kontra)	Literatur
Acitretin	3	o	Nein	Eine kleine Studie zeigte einen therapeutischen Effekt bei hyperkeratotischem Palmarekzem	Sicherheitsprofil entsprechend dem der Retinoide. Teratogen, keine Anwendung während der Schwangerschaft.	[123] Reduktion des Schweregrads, ärztliches Scoring; 51 % Symptombesserung in der Acitretin-Gruppe vs. 9 % in der Placebogruppe. Patienten mit Psoriasis wurden nicht von der Studie ausgeschlossen.
Alitretinoin	1	A	Ja	Drei randomisierte kontrollierte Studien bei chronischem HE zeigten Effektivität der Therapie.	Sicherheitsprofil entsprechend dem der Retinoide. Teratogen, keine Anwendung während der Schwangerschaft.	[124, 133]: 47,7 % der Patienten, die Alitretinoin erhielten, waren "abgeheilt" oder "nahezu abgeheilt" vgl. mit 16,6 % in der Placebogruppe [126]: 39 Patienten mit einer Wiederholungstherapie mit 30 mg Alitretinoin waren "abgeheilt" oder "nahezu abgeheilt" vgl. mit 2 in der Placebogruppe
Azathioprin	Keine Evidenz	Konsens	Nein	Nicht evidenzbasiert bei HE, wirksam bei atopischem Ekzem.	Hepatotoxizität, Myelosuppression, erhöhte Toxizität bei Patienten Thiopurin- Methyltransferase-Mangel. Immunsuppression.	keine randomisierten kontrollierten Studien
Ciclosporin	2	o	Nein	Wirksamkeit entspricht der von Betamethason-dipropionat. Remission nach 12 Monaten bei einer Dosierung von 3 mg/kg.	Nephrotoxizität, Hypertonie, kutane Nebenwirkungen. Immunsuppression.	[120, 121]: Effektivität gut/sehr gut 60 % unter Ciclosporin vgl. mit 48 % unter Betamethason; Unterschied statistisch nicht signifikant
Kortikosteroiden	Keine Evidenz	Kontinuierliche Anwendung nicht empfohlen Konsens	Nein	wenige überzeugende Studien bei HE	NN-Suppression, Störungen im oberen GIT, Hypertonie, Diabetes- und Osteoporose-Risiko	keine randomisierten kontrollierten Studien
Methotrexat	Keine Evidenz	Konsens	Nein	Dokumentierte Wirksamkeit in kleinen, nicht kontrollierten Studien	Lebertoxizität, Myelosuppression	keine randomisierten kontrollierten Studien

Palmarekzem eingeschlossen wurden, kam es unter einer Dosierung von 30 mg/d für 4 Wochen zu einer 51%igen Symptomreduktion, verglichen mit 9 % in der Placebogruppe. In dieser Studie waren allerdings auch Patienten mit Psoriasis eingeschlossen, wodurch die statistisch festgestellte Wirksamkeit der Behandlung beeinflusst worden sein dürfte. Eine zusätzliche vierwöchige Behandlung brachte keine weitere Besserung [22].

Wie alle Retinoide ist Acitretin teratogen. Bei Patientinnen in gebärfähigem Alter ist daher eine sichere Kontrazeption einen Monat vor, während und für mindestens weitere 2–3 Jahre im Anschluss an die Behandlung zwingend, je nachdem, in welchem Land es verordnet wurde [22]. In Verbindung mit Alkoholgenuß kann Acitretin in Etretinat umgewandelt und dadurch die Dauer des teratogenen Risikos verlängert werden. Das allgemeine Sicherheitsprofil entspricht dem der Retinoide.

Ciclosporin

Ciclosporin wird bei therapierefraktärem schweren chronischen HE eingesetzt. In einer Doppelblindstudie mit 41 Patienten, die randomisiert entweder Ciclosporin (3 mg/kg/d p.o.) oder 0,05 %ige Betamethasondipropionat-Crème erhielten, nahm der Schweregrad der Erkrankung um 50% im Vergleich zu 32% in der Steroidgruppe ab, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Rezidivrate nach zwei Wochen Nachbeobachtungszeit lag in beiden Gruppen bei 50 % [19]. In einer zweiten, offenen Studie, in der 75 Patienten sechs Wochen lang Ciclosporin 3 mg/kg/d p.o. erhielten, lagen die Ein-Jahres-Erfolgsraten bei 79 % bzw. 74 % für atopisches bzw. chronisches HE [20].

In einer Metaanalyse zur Systemtherapie mit Ciclosporin bei atopischem Ekzem wird von einer Wirksamkeit von 55% nach einem 6–8 wöchigen Behandlungszeitraum berichtet [26]. Bei der Therapie mit Ciclosporin muss auf eine sorgfältige Überwachung schwerer möglicher unerwünschte Nebenwirkungen einschließlich Nephrotoxizität, Malignome, Hypertonie und ein erhöhtes Infektionsrisiko geachtet werden. Ciclosporin sollte abgesetzt werden falls die Therapie nicht innerhalb von acht Wochen anspricht.

Azathioprin

Obwohl Azathioprin nicht für diese Indikation zugelassen ist, wurde es erfolgreich zur Behandlung des aerogenen allergischen Kontaktekzems auf Sesquiterpenlaktone des Unkrauts *Parthenium hysterophorus* eingesetzt [27]. Ebenso wurde eine Befundbesserung beim atopischen Ekzem und Pompholyx berichtet [28]. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind bei einer Therapie mit Azathioprin obligat, da es schwere Zytopenien hervorrufen kann. Die Messung der Thiopurin-

Methyltransferase (TPMT) ist vor Therapiebeginn bei der individuellen Dosisfindung hilfreich.

Methotrexat

In Fallberichten wurde mitgeteilt, dass niedrig dosiertes Methotrexat (MTX) zur Besserung oder Abheilen eines HE führte bei gleichzeitig geringerem Bedarf an systemischen Kortikosteroiden [29]. Die Langzeittherapie mit MTX birgt allerdings das Potential schwerer unerwünschter Nebenwirkungen einschließlich Hepatitis, Leberzirrhose, Panzytopenie, Lungenfibrose und Teratogenität. Diese Nebenwirkungen können minimiert werden, indem eine angemessene Dosis eingesetzt wird und Patienten sorgfältig ausgewählt und überwacht werden.

Weitere systemische Therapeutika

Randomisierte klinische Studien fehlen für andere, gelegentlich (off-label) verwendete Therapeutika wie Interferone, i.v.-Immunglobuline und Infliximab. Systemische Antihistaminika können bei einzelnen Patienten zur Linderung von Juckreiz und Rötung eingesetzt werden, es konnte bisher aber keine therapeutische Wirkung auf den Krankheitsverlauf des HE gezeigt werden. Topische Antihistaminika sollten aufgrund des Sensibilisierungsrisikos nicht verwendet werden.

Finanzierung und Interessenkonflikte

Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte ohne jegliche Unterstützung eines pharmazeutischen Unternehmens. Alle Kosten für die Treffen der Arbeitsgruppe wurden komplett von der ESCD getragen. Reise- und Übernachtungskosten wurden den Mitgliedern der Arbeitsgruppe nicht erstattet. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe legten in einem strukturierten Dokument alle finanziellen und nicht-finanziellen Interessenkonflikte offen (siehe Anhang).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas L. Diepgen
Abteilung Klinische Sozialmedizin, Arbeits- und
Umweltmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg

Thibautstrasse 3
69115 Heidelberg

E-Mail: thomas.diepgen@med.uni-heidelberg.de

Literatur

- 1 Coenraads PJ, Christoffers WA, Svensson A et al. Interventions for hand eczema. Cochrane Database, resubmitted to the Cochrane Database of Systematic Reviews June 2014.

- 2 Lynde C, Guenther L, Diepgen TL et al. Canadian hand dermatitis management guidelines. *J Cutan Med Surg* 2010; 14: 267–84.
- 3 Coenraads PJ, Diepgen TL. Problems with trials and intervention studies on barrier creams and emollients at the workplace. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 362–6.
- 4 Kucharekova M, Van De Kerkhof PC, Van Der Valk PG. A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 293–9.
- 5 Pedersen LK, Held E, Johansen JD, Agner T. Short-term effects of alcohol-based disinfectant and detergent on skin irritation. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 82–7.
- 6 Bauer A, Schmitt J, Bennett C et al. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD004414.
- 7 Agner T, Held E. Skin protection programmes. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 253–6.
- 8 Held E, Lund H, Agner T. Effect of different moisturizers on SLS-irritated human skin. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 229–34.
- 9 Zachariae C, Held E, Johansen JD et al. Effect of a moisturizer on skin susceptibility to NiCl₂. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 93–7.
- 10 Veien NK, Larsen PO, Thestrup-Pedersen K, Schou G. Long-term, intermittent, treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 882–6.
- 11 Kao JS, Fluhr JW, Man MQ et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 456–64.
- 12 Baeck M, Goossens A. Immediate and delayed allergic hypersensitivity to corticosteroids: practical guidelines. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 38–45.
- 13 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.
- 14 Belsito DV, Fowler JF, Jr., Marks JG, Jr. et al. Pimecrolimus cream 1%: a potential new treatment for chronic hand dermatitis. *Cutis* 2004; 73: 31–8.
- 15 Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 252–8.
- 16 Sjovall P, Christensen OB. Treatment of chronic hand eczema with UV-B Handylux in the clinic and at home. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 5–8.
- 17 Heddle RJ, Soothill JF, Bulpitt CJ, Atherton DJ. Combined oral and nasal beclomethasone dipropionate in children with atopic eczema: a randomised controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 651–4.
- 18 Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 839–46.
- 19 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.
- 20 Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 40–3.
- 21 Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000; 143: 385–91.
- 22 Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menne T, Veien N. 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.
- 23 Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE 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.
- 24 Diepgen TL, 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: 251–5.
- 25 Bissonnette R, Worm M, Gerlach B et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 2010; 162: 420–6.
- 26 Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema a systematic review and metaanalysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 606–19.
- 27 Verma KK, Manchanda Y, Pasricha JS. Azathioprine as a corticosteroid sparing agent for the treatment of dermatitis caused by the weed Parthenium. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 31–2.
- 28 Scerri L. Azathioprine in dermatological practice. An overview with special emphasis on its use in non-bullous inflammatory dermatoses. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 343–8.
- 29 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.
- 30 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.